

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)-

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 235/18, 403/10, A61K 31/4184, C07C 237/30, G01N 33/573	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/26192 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 11. Mai 2000 (11.05.00)
---	----	---

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/08169

(22) Internationales Anmeldedatum: 28. Oktober 1999 (28.10.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 50 709.7	3. November 1998 (03.11.98)	DE
198 52 801.9	16. November 1998 (16.11.98)	DE
199 08 733.4	1. März 1999 (01.03.99)	DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): LUBISCH, Wilfried [DE/DE]; Häuserstrasse 15, D-69115 Heidelberg (DE). KOCK, Michael [DE/DE]; Lillengasse 80, D-67105 Schifferstadt (DE). HÖGER, Thomas [DE/DE]; Rathenaustrasse 12, D-68535 Edingen-Neckarhausen (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).

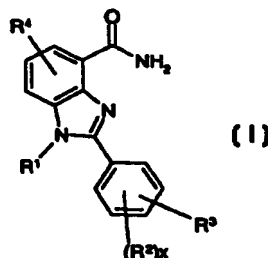
(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

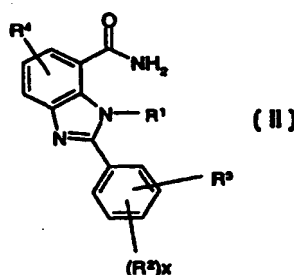
Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: SUBSTITUTED 2-PHENYLBENZIMIDAZOLES, THE PRODUCTION THEREOF AND THEIR USE

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 2-PHENYLBENZIMIDAZOLE, DEREN HERSTELLUNG UND ANWENDUNG



(I)



(II)

(57) Abstract

The invention relates to novel 2-phenylbenzimidazoles of general formula (I) or (II), wherein the radicals have the meanings cited in the description, and to their tautomeric forms, possible enantiomeric and diastereomeric forms, to their prodrugs, and to possible physiologically compatible salts. The invention also relates to the production of said compounds and to their use.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige 2-Phenylbenzimidazole der allgemeinen Formel (I) oder (II), worin die Reste die in der Beschreibung genannten Bedeutungen haben, sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, deren Prodrugs, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze, deren Herstellung und Verwendung.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss der PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Substituierte 2-Phenylbenzimidazole, deren Herstellung und Anwendung

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige 2-Phenylbenzimidazole, ihre Herstellung mit neuen Zwischenprodukten und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase
10 oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.

Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP), bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS), stellt ein regulatorisches Enzym dar, das in Zellkernen gefunden wird (K. Ikai et al.,
15 *J. Histochem. Cytochem.* 1983, 31, 1261-1264). Man nimmt an, daß PARP eine Rolle bei der Reparatur von DNA-Brüchen spielt (M.S. Satoh et al., *Nature* 1992, 356, 356-358). Schädigungen oder Brüche der DNA-Stränge aktivieren das Enzym PARP, das, wenn es aktiviert ist, die Übertragung von ADP-Ribose aus NAD kataly-
20 siert (S. Shaw, *Adv. Radiat. Biol.*, 1984, 11, 1-69). Dabei wird Nikotinamid aus NAD freigesetzt. Nikotinamid wird unter Verbrauch des Energieträgers ATP von anderen Enzymen wieder in NAD umgewandelt. Eine Überaktivierung von PARP hätte dementsprechend einen unphysiologisch hohen Verbrauch von ATP zur Folge und
25 dies führt im Extremfall zu Zellschädigungen und Zelltod.

Es ist bekannt, daß Radikale wie Superoxid-Anion, NO und Wasserstoffperoxid in Zellen zu DNA-Schädigungen führen können und damit PARP aktivieren. Die Bildung von großen Mengen an Radikalen
30 wird bei einer Reihe von pathophysiologischen Zuständen beobachtet und man geht davon aus, daß diese Anhäufung von Radikalen zu den beobachteten Zell- bzw. Organschäden führen oder beitragen. Dazu zählt von zum Beispiel ischämische Zustände von Organen wie im Schlaganfall, Herzinfarkt (C. Thiernemann et al., *Proc. Natl.*
35 *Acad. Sci. USA*, 1997, 94, 679-683) oder Ischämie der Nieren, aber auch Reperfusionsschäden wie sie zum Beispiel nach der Lyse von Herzinfarkt auftreten (s. oben: C. Thiernemann et al.). Die Hemmung von dem Enzym PARP könnte demzufolge ein Mittel sein, um diese Schäden mindestens zum Teil zu verhindern oder abzu-
40 mildern. PARP-Inhibitoren könnten somit ein neues Therapieprinzip zur Behandlung von einer Reihe von Krankheiten darstellen.

Das Enzym PARP beeinflusst die Reparatur von DNA-Schäden und könnte somit auch in der Therapie von Krebs-Erkrankungen
45 eine Rolle spielen, da in Kombination mit cytostatisch wirksamen Stoffen ein höheres Wirkpotential gegenüber Tumorgewebe

beobachtet wurde (G. Chen et al. *Cancer Chemo. Pharmacol.* 1988, - 22, 303).

Nicht limitierende Beispiele für Tumoren sind Leukämie, Glioblastome, Lymphome, Melanome, Mama- und Cervicalkarzinome.

Zudem wurde gefunden, daß PARP-Inhibitoren immunsuppressive Wirkung zeigen können (D. Weltin et al. *Int. J. Immunopharmacol.* 1995, 17, 265-271).

10

Es wurde ebenfalls entdeckt, daß PARP bei immunologischen Erkrankungen bzw. Krankheiten, in denen das Immunsystem eine wichtige Rolle spielt, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis und septischer Schock, involviert ist, und daß PARP-Inhibitoren

15 einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigen können (H. Kröger et al. *Inflammation* 1996, 20, 203-215; W. Ehrlich et al. *Rheumatol. Int.* 1995, 15, 171-172; C. Szabo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 342, 67-76).

20

Unter PARP im Sinne dieser Erfindung werden auch Isoenzyme des oben beschriebenen PARP-Enzyms verstanden. Solche Isoenzyme sind z.B. PARP II und PARP III.

25 Weiterhin zeigte der PARP-Inhibitor 3-Aminobenzamid protektive Effekte in einem Model für den Kreislaufschock (S. Cuzzocrea et al., *Br. J. Pharmacol.* 1997, 121, 1065-1074).

2-Phenylbenzimidazole sind vielfach beschrieben worden. So
30 sind in DE 38 30 060 alkylierte Derivate als Inhibitoren der Erythrozytenaggregation offengelegt. In DE 35 22 230 ist ein Ester-Derivat vom 2-Phenylbenzimidazol als Inhibitor der Plättchenaggregation aufgeführt. Halogen-substituierte 2-Phenylbenzimidazole, die am Phenyl-Ring substituierte Amin-Reste tragen,
35 sind in WO 98/06703 als MCP-1-Antagonisten beschrieben worden.

Ebenfalls sind 2-Phenyl-benzimidazole bekannt, bei denen die Benzimidazol-Gruppe durch eine Amid-Gruppe substituiert ist. 5-Amido-Derivate des 2-Phenylbenzimidazols, die am Phenyl-Ring
40 Alkyloxy-Reste tragen, sind in WO 94/12461 als Inhibitoren der cAMP-Phosphodiesterase beschrieben worden. Für analoge Derivate wurde in DE 35 46 575 (z.B. Beispiel 15) gefunden, daß diese Verbindungen positiv inotrope Effekte auslösen. Ebenfalls 4-Amido-Derivate, die in 3-Stellung einen Pyridyl-Rest tragen,
45 sind in WO 97/48697 als Inhibitoren der cAMP-Phosphodiesterase aufgeführt.

Die Synthese von 2-Phenyl-benzimidazol-4-amiden ist in J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1979, 2303-2307, beschrieben worden. Analoge Verbindungen, die am Amid-Rest noch eine substituierte Alkyl-Kette tragen, und die cytotoxische Wirkung haben sollen, sind in J. Med. Chem. 1990, 33, 814-819, aufgeführt. In WO 97/04771 sind dagegen Benzimidazol-4-amide aufgeführt, die das PARS hemmen. Insbesondere sind Derivate dort als wirksam beschrieben, die einen Phenyl-Ring in 2-Stellung tragen, wobei der Phenyl-Ring noch mit einfachen Substituenten, wie Nitro, Methoxy und CF_3 , substituiert sein kann. Obwohl diese Substanzen zum Teil gute Hemmung des Enzyms PARP zeigen, haben die dort beschriebenen Derivate den Nachteil, daß sie nur wenig oder keine Löslichkeit in wäßrigen Lösungen zeigen und somit nicht als wäßrige Lösung appliziert werden können.

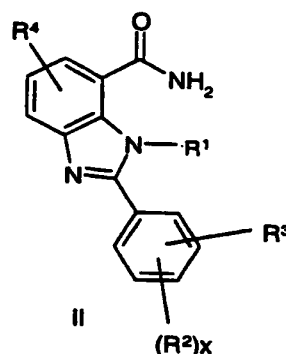
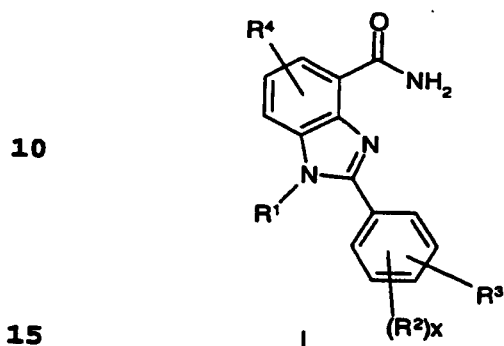
15 In einer Reihe von Therapien wie Schlaganfall werden die Wirkstoffe intravenös als Infusionslösung appliziert. Dazu ist es notwendig, Substanzen, hier PARP-Inhibitoren, zur Verfügung zu haben, die ausreichende Wasserlöslichkeit bei physiologischen pH-Werten oder angenäherten pH-Werten (z.B. pH-Werten von 5 bis 8) aufweisen, so daß eine Infusionslösung hergestellt werden kann. Viele der beschriebenen PARP-Inhibitoren, insbesondere die besser wirksamen PARP-Inhibitoren, haben jedoch den Nachteil, daß sie nur geringe oder keine Wasserlöslichkeit bei diesen pH-Werten zeigen und somit nicht für eine intravenöse Applikation in Frage kommen. Derartige Wirkstoffe können nur mit Hilfsstoffen, die die Wasserlöslichkeit vermitteln sollen, appliziert werden (vgl. WO 97/04771). Diese Hilfsstoffe, zum Beispiel Polyethylenglykol und Dimethylsulfoxid, verursachen häufig Nebeneffekte oder sind sogar unverträglich. Gut wirksame PARP-Inhibitoren mit ausreichender Wasserlöslichkeit sind bisher nicht beschrieben worden.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß 2-Phenyl-benzimidazole, die am Phenyl-Ring mit Alkoxy-Resten substituiert sind und an der Alkoxy-Seitenkette noch einen Amin-Rest tragen, gut wirksame Inhibitoren darstellen, die aber durch den Einbau des aliphatischen Amin-Restes eine Salzbildung mit Säuren ermöglichen und dadurch eine deutlich verbesserte Wasserlöslichkeit zeigen.

In der vorliegenden Erfindung werden neue 2-Phenylbenzimidazol-Derivate der allgemeinen Formel I beschrieben, die gegenüber den bereits beschriebenen Verbindungen Vorteile zeigen und potente PARP-Inhibitoren darstellen und zugleich auch aus-

reichende Wasserlöslichkeit zeigen, die eine Applikation als Infusionslösung ermöglicht.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte 2-Phenylbenzimidazole der allgemeinen Formel I oder II



worin

20 R^1 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR^{11} oder eine Gruppe R^5 tragen kann, wobei
 R^{11} Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl bedeutet, und

25 R^2 Wasserstoff, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, $NHCOR^{21}$, $NR^{22}R^{23}$ OH, $O-C_1-C_4$ -Alkyl, $O-C_1-C_4$ -Alkyl-Phenyl, NH_2 , Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit maximal zwei Resten R^{24} substituiert sein können, und R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl bedeuten und R^{23} Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl oder Phenyl bedeuten, und R^{24} OH, C_1-C_6 -Alkyl, $O-C_1-C_4$ -Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, NH_2 , und
 30

x 0, 1 und 2 sein kann und

35 R^3 $-D-(F^1)_p-(E)_q-(F^2)_r-G$ bedeutet, wobei p, q und r nicht gleichzeitig 0 sein können, oder $-E-(D)_u-(F^2)_s-(G)_v$, wobei der Rest E noch mit einem oder zwei Resten A substituiert sein kann, oder R^3 gleich B ist und

40 R^4 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, OH, Nitro, CF_3 , CN, $NR^{41}R^{42}$, $NH-CO-R^{43}$, $O-C_1-C_4$ -Alkyl, wobei
 R^{41} und R^{42} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl bedeuten und
 R^{43} Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl-Phenyl oder Phenyl
 45 bedeuten, und

D S und O

E Phenyl, Imidazol, Pyrrol, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin,
 5 Piperazin, Pyrazin, Furan, Thiazol, Isoxazol, Pyrrolidin,
 Piperidin, Trihydroazepin und

F¹ eine Kette aus 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wobei ein Kohlen-
 stoffatom der Kette noch eine OH oder O-C₁-C₄-Alkyl-Gruppe
 tragen kann und

10

F² eine Kette aus 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wobei ein Kohlen-
 stoffatom der Kette noch eine OH oder O-C₁-C₄-Alkyl-Gruppe
 tragen kann und

15 p 0 und 1 bedeuten kann und

q 0, und 1 sein kann, und

r 0 und 1 sein kann und

20

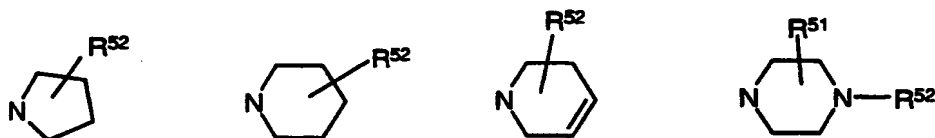
s 0 und 1 sein kann und

u 0 und 1 sein kann und

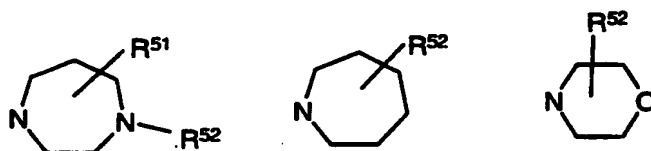
25 v 0 und 1 sein kann

G NR⁵¹R⁵² und

30



35

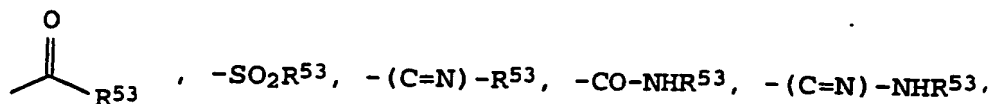


sein kann und

40 R⁵¹ Wasserstoff und verzweigtes und unverzweigtes
 C₁-C₆-Alkyl, (CH₂)_t-K bedeutet und

R⁵² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl,
 Phenyl,

45



5

worin

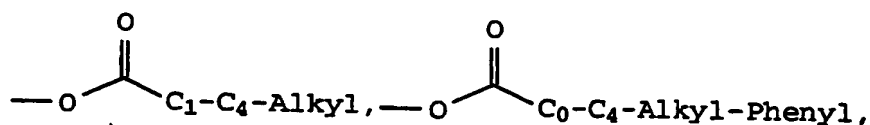
10

15

20

R^{53} verzweigtes oder unverzweigtes O-C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei bei R^{52} und R^{53} unabhängig voneinander ein Wasserstoff des C₁-C₆-Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O-C₁-C₄-Alkyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Tetrahydronaphthyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cycloheptyl, Naphthyl und Phenyl, wobei die Carbocyclen der Reste R^{52} und R^{53} unabhängig voneinander noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen können: verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, verzweigtes oder unverzweigtes O-C₁-C₄-Alkyl, OH, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COOC₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-amino, CCl₃, C₁-C₄-Dialkylamino, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, SO₂Phenyl, CONH₂, CONH-C₁-C₄-Alkyl, CONHPhenyl, CONH-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, NHSO₂Phenyl, S-C₁-C₄-Alkyl,

25

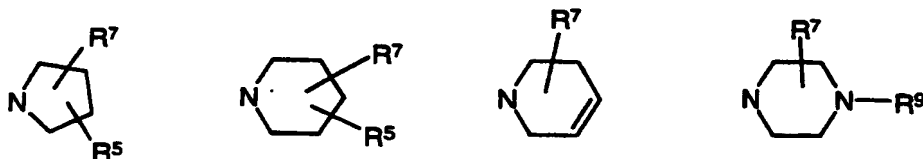


30

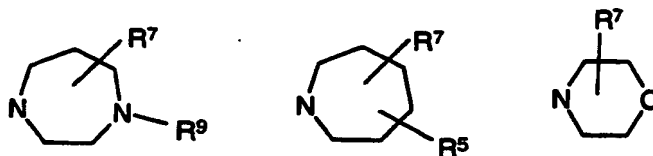
CHO, CH₂-O-C₁-C₄-Alkyl, -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, -CH₂OH, -SO-C₁-C₄-Alkyl, -SO-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, -SO₂NH₂, -SO₂NH-C₁-C₄-Alkyl und zwei Reste eine Brücke -O-(CH₂)_{1,2}-O- bilden, bedeuten kann,

B

35



40



sein kann und

45

A Wasserstoff, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, OH, O- C_1 - C_4 -Alkyl, O- C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl, NH_2 , verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, CN, NH-CO-R^{33} , wobei R^{33} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl bedeutet, sein kann und

5

R^{31} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, $(\text{CH}_2)_t\text{-K}$ und

R^{32} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, $-\text{CO-R}^8$, $\text{SO}_2\text{-R}^8$, $-(\text{C=N})\text{-R}^8$, $-\text{CO-OR}^8$, $-\text{CO-NHR}^8$ und $-(\text{C=N})\text{-NHR}^8$ und

10

R^{33} Wasserstoff und C_1 - C_4 -Alkyl und

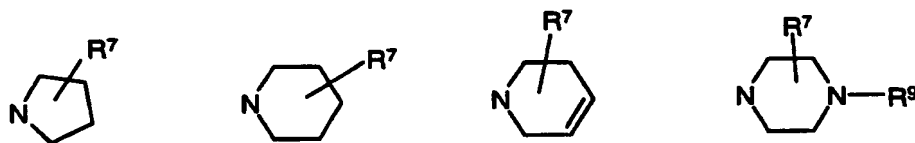
t 0, 1, 2, 3, 4 und

15 K Phenyl, der noch maximal zwei Reste R tragen kann, $\text{NR}^{k1}\text{R}^{k2}$ (mit R^{k1} bzw. R^{k2} mit den gleichen Bedeutungen wie R^{41} bzw. R^{42}), NH-C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Trihydroazepin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C_1 - C_6 -Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C_1 - C_6 -Alkyl substituiert sein kann, und

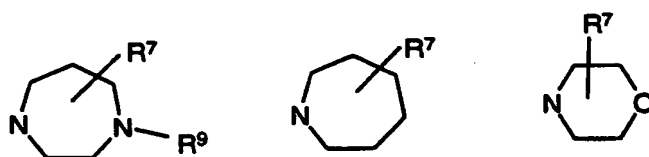
20

R^5 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, NR^7R^9 und

25



30



35

bedeuten kann und

R^7 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R^{71} substituiert sein können, und

40

R^{71} OH, C_1 - C_6 -Alkyl, O- C_1 - C_4 -Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, NH_2 , und

45

- R⁸** Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und
- 5 R⁸¹** OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- 10 R⁹** Wasserstoff, COCH₃, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, COCF₃, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein oder zwei Wasserstoffe des C₁-C₆-Alkylrests durch jeweils einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Jod, Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, CN, CF₃, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, bedeuten kann, und
- 15**
- sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs und pharmakologisch verträglichen Salze.
- 20**

Bevorzugt sind die Verbindungen, bei denen die Reste folgende Bedeutung annehmen:

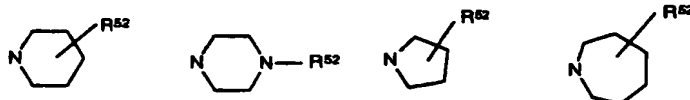
- 25 R¹** Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR¹¹ oder eine Gruppe R⁵ tragen kann, wobei
- 30 R¹¹** Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet, und
- R²** Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Nitro, CF₃, CN, NR²¹R²², NH-CO-R²³, OR²¹, wobei
- 35 R²¹ und R²²** unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und
- R²³** Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und
- 40 R³** -O-(CH₂)_o-(CHR³¹)_m-(CH₂)_n-R⁵, wobei
- R³¹** Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, OH und O-C₁-C₄-Alkyl,
- m, o** unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeutet, und
- 45 n** 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, und

R⁴ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Chlor, Brom, Fluor, Nitro, Cyano, NR⁴¹R⁴², NH-CO-R⁴³, OR⁴¹, wobei

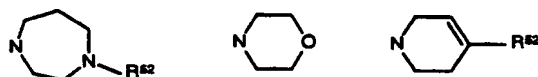
5 R⁴¹ und R⁴² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und

R⁴³ C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

10 R⁵ NR⁵¹R⁵² oder einen der folgenden Reste



15

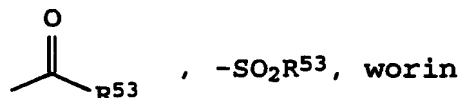


bedeutet, wobei

20 R⁵¹ Wasserstoff und verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl bedeutet und

R⁵² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Phenyl,

25

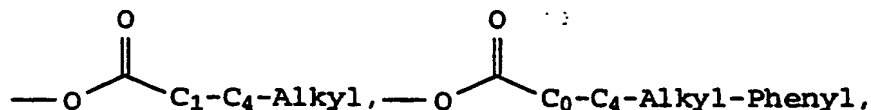


30 R⁵³ verzweigtes oder unverzweigtes O-C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei bei R⁵² und R⁵³ unabhängig voneinander ein Wasserstoff des C₁-C₆-Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O-C₁-C₄-Alkyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Tetrahydronaphthyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cycloheptyl, Naphthyl und Phenyl, wobei die Carbocyclen der Reste R⁵² und

35 R⁵³ unabhängig voneinander noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen können: verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, verzweigtes oder unverzweigtes O-C₁-C₄-Alkyl, OH, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COOC₁-C₄-Alkyl,

40 C₁-C₄-Alkylamino, CCl₃, C₁-C₄-Dialkylamino, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, SO₂Phenyl, CONH₂, CONH-C₁-C₄-Alkyl, CONHPhenyl, CONH-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, NHSO₂Phenyl, S-C₁-C₄-Alkyl,

45



CHO, CH₂-O-C₁-C₄-Alkyl, -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, -CH₂OH, -SO-C₁-C₄-Alkyl, -SO-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, -SO₂NH₂, -SO₂NH-C₁-C₄-Alkyl

und zwei Reste eine Brücke -O-(CH₂)_{1,2}-O- bilden, bedeutet.

5 Besonders bevorzugte Positionen für den Rest R² in der allgemeinen Formel I oder II sind die 3-Position und die 4-Position zum Benzimidazolring. Für den Rest R³ ist ebenfalls die 3-Position oder 4-Position zum Benzimidazolring bevorzugt.

10 Die besonders bevorzugte Bedeutung von R¹ ist Wasserstoff.

Die besonders bevorzugte Bedeutung von R² ist Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Nitro, CN, NH₂, O-C₁-C₄-Alkyl.

15

Die besonders bevorzugte Bedeutung von R³ ist -O-(CH₂)_p-R⁵ mit p gleich 2, 3 oder 4.

20 R⁵ bedeutet bevorzugt einen 6-gliedrigen Ring, insbesondere Piperazin,

R⁵² bedeutet bevorzugt einen gegebenenfalls substituierten Phenylring, insbesondere falls R⁵ einen 6-gliedrigen Ring bedeutet.

25

Die besonders bevorzugte Bedeutung von R⁴ ist Wasserstoff.

Ganz besonders bevorzugt sind die jeweiligen Kombinationen der obigen bevorzugten Bedeutungen.

30

Bevorzugt sind außerdem Verbindungen mit folgenden Bedeutungen für die Substituenten:

35 R¹ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR¹¹ oder eine Gruppe R⁵ tragen kann, wobei

R¹¹ Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeutet, und

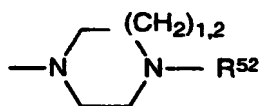
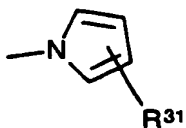
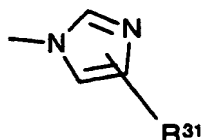
40 R² Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Nitro, CF₃, CN, NR²¹R²², NH-CO-R²³, OR²¹, wobei

R²¹ und R²² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und

45 R²³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

R³

5



und

10

R³¹

Wasserstoff, CHO und $-(CH_2)_o-(CHR^{32})_m-(CH_2)_n-R^5$,
wobei

R³²

m, o

n

Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, OH und O-C₁-C₄-Alkyl, -
unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeutet und
1, 2, 3 oder 4 bedeutet, und

15 R⁴

Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Chlor,
Brom Fluor, Nitro, Cyano, NR⁴¹R⁴², NH-CO-R⁴³, OR⁴¹, wobei

R⁴¹ und R⁴²

unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Al-
kyl bedeuten und

20

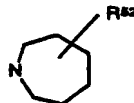
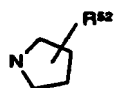
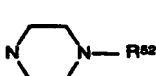
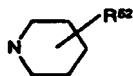
R⁴³

C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

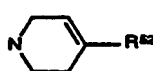
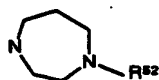
R⁵

NR⁵¹R⁵² oder einen der folgenden Reste

25



30



wobei

35

R⁵¹

Wasserstoff und verzweigtes und unverzweigtes
C₁-C₆-Alkyl bedeutet und

40

R⁵²

Wasserstoff, COCH₃, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, COCF₃, ver-
zweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein
Wasserstoff des C₁-C₆-Alkylrests durch einen der
folgenden Reste substituiert sein kann: OH,
O-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch
einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann:
Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweig-
tes C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino,
C₁-C₄-Dialkylamino, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, CN,
SO₂-C₁-C₄-Alkyl, bedeutet.

45

Besonders bevorzugte Positionen für den Rest R^2 in der allgemeinen Formel I oder II sind die 3-Position und die 4-Position zum Benzimidazolring. Für den Rest R^3 ist ebenfalls die 3-Position oder 4-Position zum Benzimidazolring bevorzugt.

5

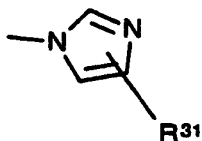
Die besonders bevorzugte Bedeutung von R^1 ist Wasserstoff.

Die besonders bevorzugte Bedeutung von R^2 ist Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, Nitro, CN, NH_2 ,

10 O- C_1 - C_4 -Alkyl. Besonders bevorzugt ist R^2 gleich Wasserstoff.

Für R^3 gleich

15



20

ist die besonders bevorzugte Bedeutung von R^{31} ist Wasserstoff oder $-(CH_2)_p-R^5$, wobei

p 1 oder 2 bedeutet und

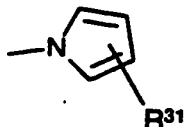
25

R^{52} Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C_1 - C_6 -Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O- C_1 - C_4 -Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_4 -Alkyl, Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_1 - C_4 -Dialkylamino, OH, O- C_1 - C_4 -Alkyl, CN, SO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl, bedeuten kann.

30

Für R^3 gleich

35



40

ist die besonders bevorzugte Bedeutung von R^{31} ist Wasserstoff oder $-(CH_2)_p-R^5$, wobei

p 1 oder 2 bedeutet und

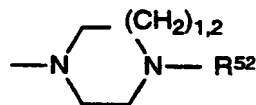
45

R^{52} Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C_1 - C_6 -Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O- C_1 - C_4 -Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen

oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, CN, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, bedeuten kann.

5

Für R³ gleich



10

ist die besonders bevorzugte Bedeutung von

- R⁵² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C₁-C₆-Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, CN, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, bedeuten kann.

20

Die besonders bevorzugte Bedeutung von R⁴ ist Wasserstoff.

Ganz besonders bevorzugt sind die jeweiligen Kombinationen der obigen bevorzugten Bedeutungen.

25

Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

30

Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen.

35

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch verträglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fortschritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd. 10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumar-

40

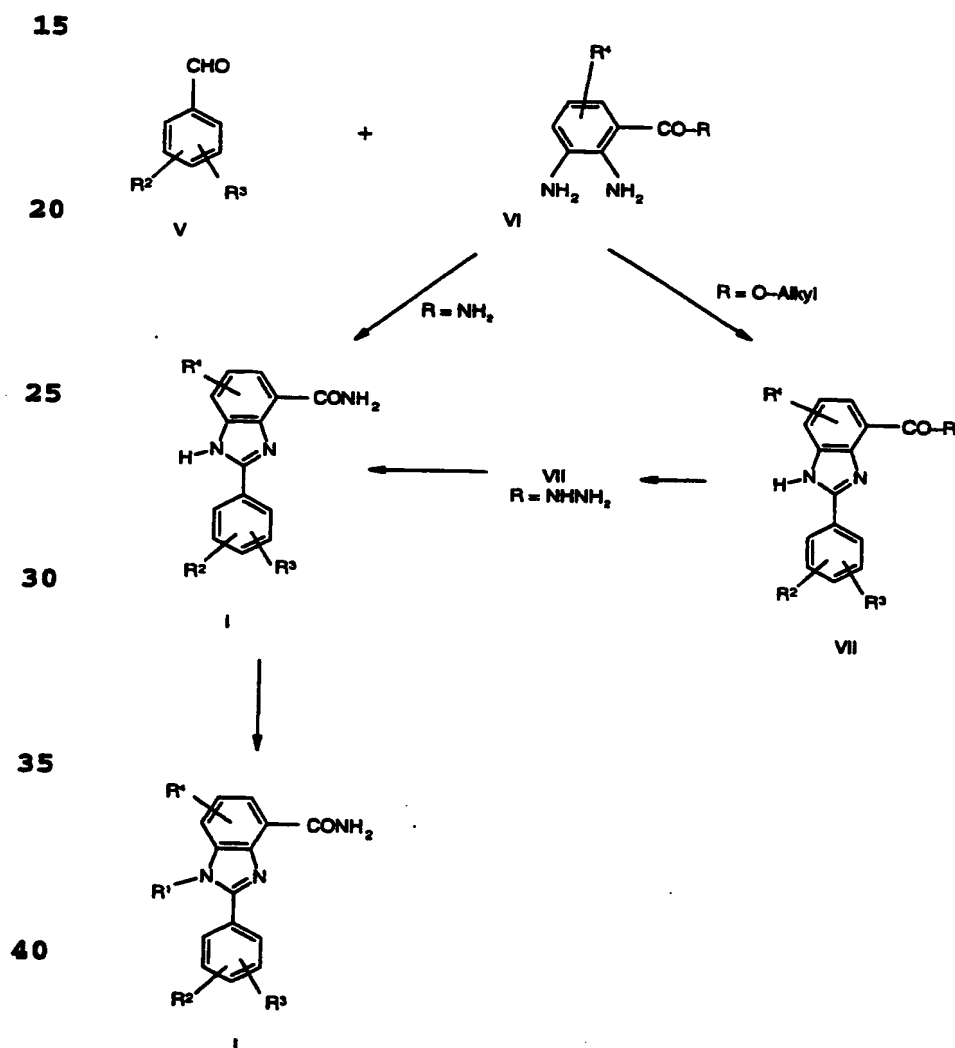
45

säure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid- und Tris.

Unter Prodrugs werden solche Verbindungen verstanden, die in vivo in Verbindungen der allgemeinen Formel I oder II metabolisiert werden. Typische Prodrugs sind Phosphate, Carbamate von Aminosäuren, Ester und andere.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen 2-Phenylbenzimidazole der Formel I oder II kann auf verschiedenen Wegen erfolgen, die in folgenden Syntheseschemas skizziert wurden.

Syntheseschema 1

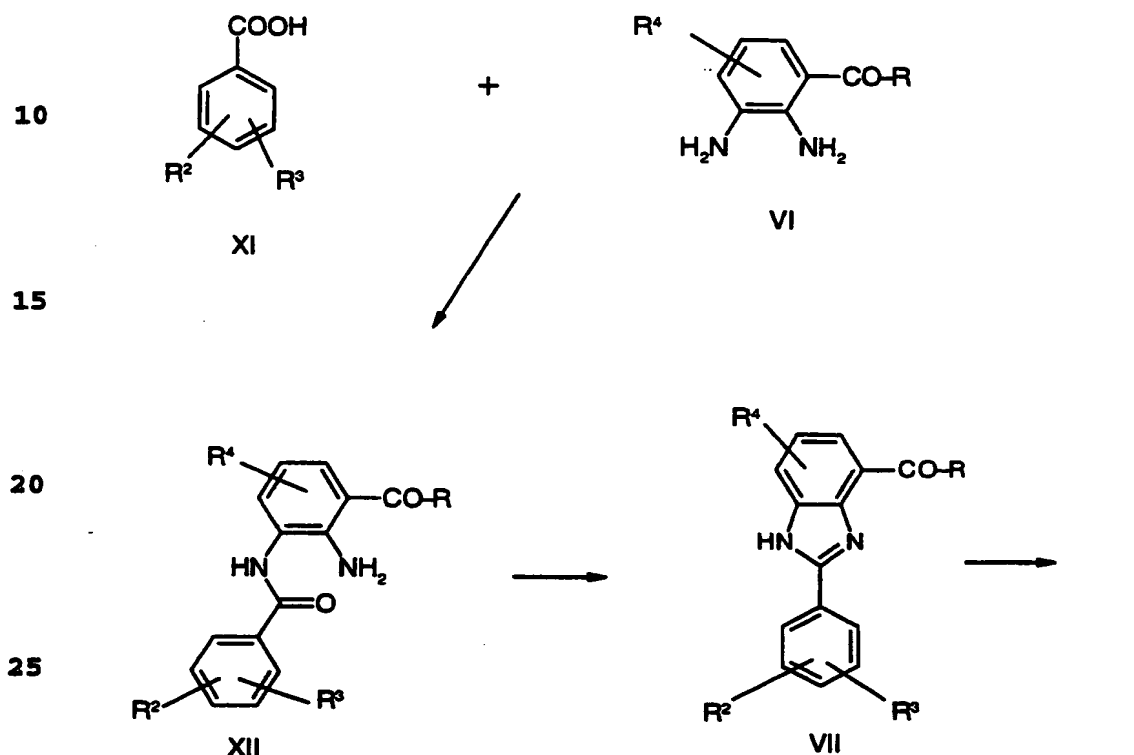


Durch Kondensation von Benzaldehyden V mit Phenyldiaminen VI erhält man das Benzimidazol VII, wobei man bevorzugt in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol oder Dimethylformamid mit Zusatz von

Säuren wie Essigsäure bei erhöhter Temperatur arbeitet, in der Regel 80 bis 120°C. Günstig für die Reaktion ist der Zusatz von schwachen Oxidationsmittel wie Kupfer-II-Salzen, die als wäßrige Lösung zugesetzt werden.

5

Syntheschema 2

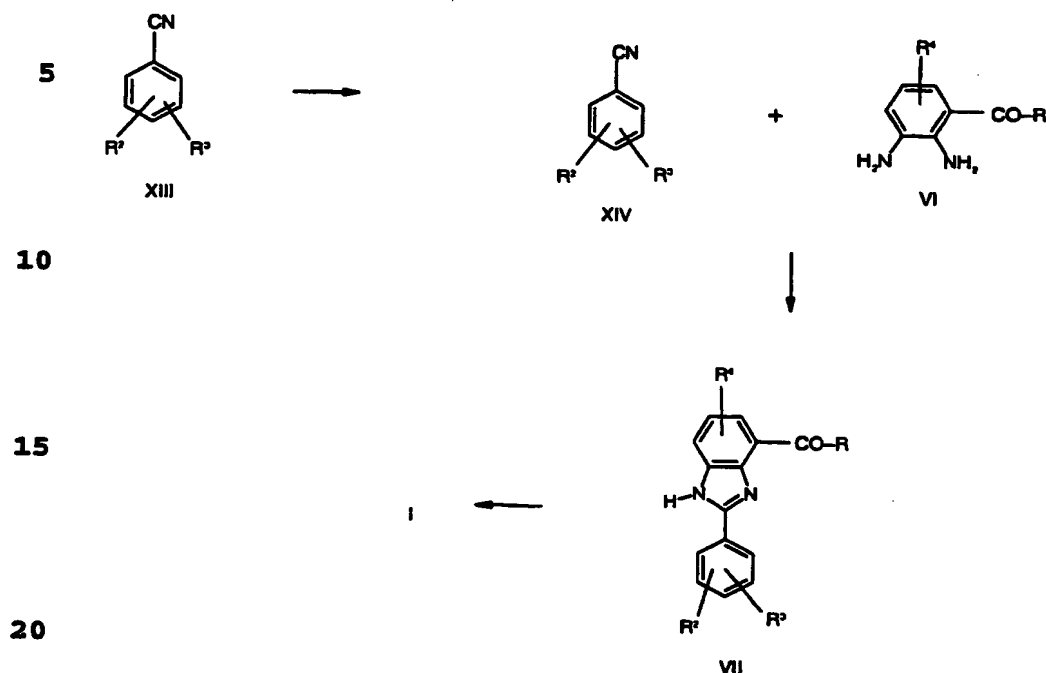


- 30 Wenn in dem Phenylendiamin VI R = NH₂ ist, entstehen bei der Kondensation direkt erfindungsgemäße Verbindungen I. Ansonsten kann man, falls R = O-Alkyl ist, diesen Ester mit Ammoniak, bei gegebenenfalls erhöhter Temperatur und erhöhtem Druck, zum Amid I umsetzen. Alternativ kann man den Ester XII mit Hydrazin in
- 35 polaren Lösungsmitteln, wie die Alkohole Butanol und Ethanol oder auch Dimethylformamid, bei erhöhten Temperaturen, vorzugsweise 80 bis 130°C, umsetzen, wobei ein Hydrazid XII (R = NHNH₂) anfällt, das danach noch unter reduktiven Bedingungen, wie mit Raney-Nickel in Alkoholen unter Rückfluß, zum Amid I reduziert werden
- 40 kann.

Eine Einführung des Restes R₁ am Benzimidazol-Rest in I (R₁ = H) gelingt unter üblichen Alkylierungsbedingungen, wie sie zum Beispiel in J.Het.Chem. 1995, 32, 707f und in Tetrahedron 1994, 50, 5535), wobei allerdings der Reaktionspartner R₁-L (L = Abgangsgruppe wie Cl, Br. Und J) eingesetzt werden muß.

45

Synthesschema 3



Alternativ zu den im Schema 1 gezeigten Benzaldehyden V kann man auch Benzoessäuren wie XI (siehe Schema 2) oder Benzonitrile wie
 25 XIII (siehe Schema 3) anstelle des Benzaldehyds einsetzen. Die Herstellung dieser Derivate erfolgt analog zur Herstellung der substituierten Benzaldehyde V. Ausgehend von XI erfolgt die Kondensation zu VII in zwei Stufen. Zuerst wird die Benzoessäure XI mit dem Anilin VI in einer peptidartigen Kupplung zum Amid XII
 30 umgesetzt. Dabei arbeitet man nach üblichen Bedingungen, die zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap.V bzw. C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. aufgelistet sind. Der Ringschluß erfolgt zum Benzimidazol erfolgt danach bei
 35 erhöhter Temperatur, zum Beispiel 60 bis 180°C, mit oder ohne Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, unter Zusatz von Säuren wie Essigsäure oder direkt in Essigsäure selbst.

Die Reaktion des Phenylendiamins VI mit einem Benzonitril XIII
 40 erfolgt ebenfalls unter üblichen Bedingungen. Dabei kann man in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid unter Zusatz von Säuren bei erhöhter Temperatur, wie 60 bis 200°C, arbeiten. Allerdings kann man auch die üblichen Methoden zur Herstellung von Amidinen aus Benzonitrilen anwenden, wie sie in in Houben-Weyl, Methoden der
 45 organischen Chemie, E5, S. 1304 f., J. Amer.Chem.Soc. 1957, 427 und J.Org.Chem. 1987,1017 beschrieben sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem 2,3-Diaminobenzamide-
der Formel XX, XXI und deren Synthese und Verwendung als Zwi-
schenstufen.

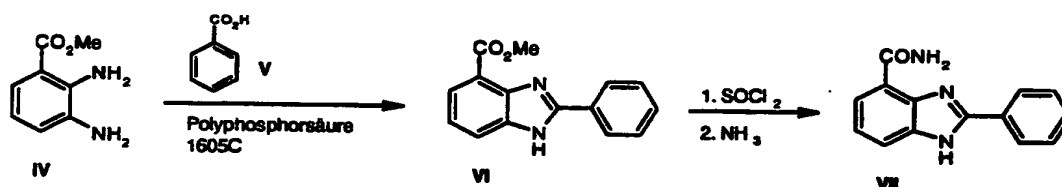
- 5 Diaminobenzamide, die am Amid-Rest eine substituierte Alkylkette
tragen, werden in WO 9631462 zur Behandlung neurodegenerativer
Krankheiten beschrieben. Diaminobenzamide, die am Amid-Rest einen
substituierten Aryl-Rest tragen, werden in JP 09059236 zur Be-
handlung von Entzündungen und Allergien beschrieben. Die Effekte
10 von Benzohydroxamsäuren auf die DNA-Synthese wurden in *Bull. Soc.
Chim. Belg.* 1997, 106, 767 untersucht.

- Amino-dibenzodiazepinone wurden in P. V. Khadikar et al.,
J. Heterocycl. Chem. 1998, 35, 675 hergestellt. Die Synthese von
15 2-Phenyl-benzimidazol-4-amiden ist in *J. Chem. Soc. Perkin Trans*
1, 1979, 2302-2307 beschrieben worden. Analoge Verbindungen, die
am Amid-Rest noch eine substituierte Alkyl-Kette tragen, und die
cytotoxische Wirkung haben sollen, sind in *J. Med. Chem.* 1990,
33, 814-819 aufgeführt. In WO 97/04771 sind Benzimidazol-4-amide
20 aufgeführt, die das Enzym PARP hemmen. Insbesondere sind Derivate
als wirksam beschrieben, die einen Phenylring in 2-Stellung tra-
gen, wobei der Phenyl-Ring noch mit einfachen Substituenten wie
Nitro, Methoxy und CF₃ substituiert sein kann.

- 25 Zur Veranschaulichung der Synthesestrategie in WO 97/04771 ist in
Schema 4 beispielhaft die Synthese von 2-Phenylbenzimidazol-4-
carboxamid (NU 1070) dargestellt.

Schema 4

30

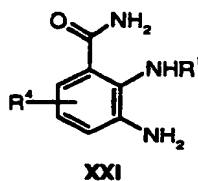
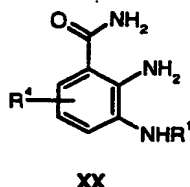


35

- Die Umsetzung von Diaminobenzoesäuremethylester IV mit Benzoe-
säure V in Polyphosphorsäure ergibt den Benzimidazol-4-carbon-
säureester VI in 20 % Ausbeute. Abschließend wird Ester VI mit-
tels Säurechloridbildung in das Amid VII überführt. Für diesen
40 Schritt geben die Autoren eine Ausbeute von 62 % an. Für die
Synthesesequenz ergibt sich eine Gesamtausbeute von 12 %. Die
Gesamtausbeuten für die Synthesen aller anderen in WO 97/04771
genannten Beispiele liegen in einem Rahmen von 5 bis 19 %. Ein
45 großer Nachteil dieser Synthesestrategie ist die Tatsache, daß

jede zu VI analoge Verbindung noch in das Amid überführt werden muß, das erst den wirksamen PARP-Inhibitor darstellt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind 2,3-Diamino-benzamide 5 der Formel XX und XXI:



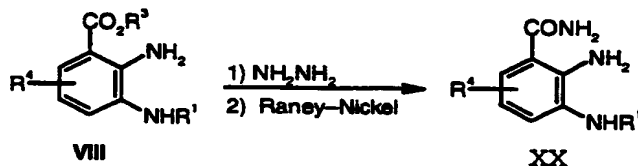
worin

R⁴ und R¹ die oben genannten Bedeutungen besitzen, sowie deren 15 Salze.

Die Synthese der Verbindungen XX bzw. XXI erfolgt nach Schema 5 durch Hydrazinolyse eines geeignet substituierten Esters VIII mit Hydrazinhydrat in einem Alkohol wie n-Butanol bei 100°C und anschließender Reduktion des Hydrazids mit Raney-Nickel in polaren Lösungsmitteln wie Dimethylformamid bei 100°C.

Schema 5

25

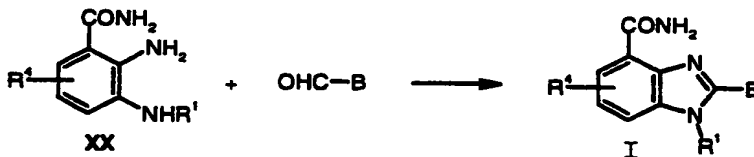


30 Überraschender Weise ergaben sich in den Synthesen von Benzimidazol-4-amiden aus den Verbindungen XX bzw. XXI außerdem höhere Gesamtausbeuten als die in WO 97/04771 beschriebenen.

Die Synthese von Benzimidazol-4-amiden aus den Verbindungen der 35 Formel XX und XXI wird in Schema 6 bzw. Schema 7 beschrieben.

Schema 6

40

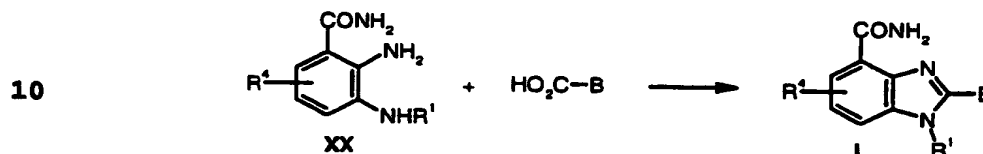


45 Durch Kondensation eines geeigneten Aldehyds OHC-B mit Verbindungen XX bzw. XXI erhält man das Benzimidazol I, wobei man bevorzugt in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol oder Dimethylformamid

und Zusatz von Säuren wie Essigsäure bei erhöhter Temperatur arbeitet, in der Regel 80 bis 120°C. Günstig für die Reaktion ist der Zusatz von schwachen Oxidationsmitteln wie Kupfer-II-Salzen, die als wäßrige Lösung zugesetzt werden.

5

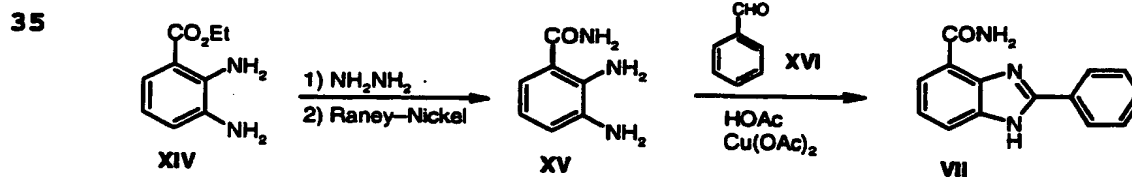
Schema 7



Mit geeigneten Säuren HOOC-B erfolgt zunächst eine peptidartige Kupplung mit den Verbindungen XX bzw. XXI. Dabei arbeitet man nach üblichen Bedingungen, die zum Beispiel in Houben Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap. V bzw. C.R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, S. 972f. aufgelistet sind. Der Ringschluß erfolgt anschließend bei erhöhter Temperatur, zum Beispiel 60 bis 180°C, mit oder ohne Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, unter Zusatz von Säuren wie Essigsäure oder direkt in Essigsäure selbst.

Zum Vergleich der Gesamtausbeuten der neuen Synthesestrategie mit denen in WO 97/04771 ist die Synthese von 2-Phenylbenzimidazol-4-carboxamid in Schema 11 dargestellt. Die Umsetzung von Ester XIV zum Amid XV erfolgt in 70 %. Die Synthese des Benzimidazols VII durch Kondensation von XV mit Benzaldehyd XVI mit anschließender Oxidation verläuft mit 85 % Ausbeute. Die daraus resultierende Gesamtausbeute von 60 % übertrifft die entsprechende Gesamtausbeute von 12 % in WO 97/04771.

Schema 8



Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen substituierten 2-Phenylbenzimidazole I oder II stellen Inhibitoren des Enzyms Poly-(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar. Die inhibitorische Wirkung der substituierten 2-Phenylbenzimidazole I oder II wurde mit einem in der Literatur bereits bekannten Enzymtest ermittelt, wobei als Wirkmaßstab ein K_i -Wert ermittelt wurde. Die 2-Phenylbenzimidazole I wurden in dieser Weise

auf Hemmwirkung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP - (EC 2.4.2.30) gemessen.

Es besteht ein hoher Bedarf an PARP-Inhibitoren mit hohem inhibitorischen Potential ($K_i < 50$ nm) und guter Bioverfügbarkeit. Die Identifizierung solcher Verbindungen als auch ihre Optimierung setzt ein schnelles, effizientes Assay-System zur Quantifizierung der Aktivität der Poly-(ADP-ribose)-polymerase voraus. Alle bislang verfügbaren Assay-Systeme basieren auf der Verwendung von radioaktivem NAD als Substrat für PARP und der Quantifizierung der in das Poly-(ADP-ribose) Polymer eingebauten Radioaktivität. So sind PARP-Assays unter Verwendung von [^{14}C]NAD in JBC 254:9, 3647-3651, 1979; Biochemical Pharmacology 44:5, 947-953, 1992; Analytical Biochemistry 195, 227, 1-13, 1995; JBC 267:3, 1569-1575, oder unter Verwendung von [$\alpha^{32}\text{P}$]NAD in Analytical Biochemistry 195, 226-231, 1991; JBC 264:8, 4312-4317, 1989; Anti-Cancer Drug Design 10, 507-514, 1995, oder unter Verwendung von [^3H]NAD in JBC 253:18, 6459, 6466, 1978; Eur J Biochem, 102, 43-57, 1979; J Clinical Investigation 77, 1312-1320, 1986, beschrieben.

Diese Methoden sind sowohl aufwendig, in ihrem Durchsatz limitiert, als auch aufgrund der verwendeten Radioaktivität umwelttechnisch und arbeitssichertechnisch problematisch. Der Bedarf an schnellen, nicht-radioaktiven Assay-Systemen ist daher hoch.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung betrifft also ein, homogen oder heterogen durchführbares, in vitro Nachweisverfahren für PARP-Inhibitoren, das dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) ein ungeträgertes oder geträgertes Poly-ADP-ribosylierbares Target mit einem Reaktionsgemisch inkubiert, umfassend
 - a1) ein PARP;
 - a2) einen PARP-Aktivator; und
 - a3) einen PARP-Inhibitor oder einen Analyten, in welchem man wenigstens einen PARP-Inhibitor vermutet;
- b) die Poly-ADP-Ribosylierungsreaktion durchführt; und
- c) die Poly-ADP-Ribosylierung des Target qualitativ oder quantitativ mit einem Anti-Poly(ADP-ribose)-Antikörper bestimmt.

Vorzugsweise wird das Nachweisverfahren so durchgeführt, daß man das PARP-Homologe mit dem PARP-Aktivator und dem PARP-Inhibitor oder einen Analyten, in welchem man wenigstens einen PARP-Inhibitor vermutet, vorinkubiert, wie z.B. etwa 1 bis 30 Minuten, bevor man die Poly-ADP-Ribosylierungsreaktion durchführt.

Nach Aktivierung durch DNS mit Einzelstrangbrüchen (erfindungs- gemäß bezeichnet als "aktivierte DNS") poly-ADP-ribosyliert PARP eine Vielzahl nukleärer Proteine in Gegenwart von NAD. Zu diesen Proteinen zählt zum einen PARP selber, aber auch Histone etc.

5

Das bei den Nachweisverfahren vorzugsweise verwendete Poly-ADP-ribosylierbare Target ist ein Histon-Protein in seiner nativen Form oder ein davon abgeleitetes Poly-ADP-ribosylierbares Äquivalent. Beispielhaft wurde eine Histonpreparation der

- 10 Firma Sigma verwendet (SIGMA, Katalog-Nr. H-7755; Histone Typ II-as aus Kalbsthymus Luck JM et al., J. Biol. Chem., 233, 1407- (1958), Satake K., et al., J. Biol. Chem., 235, 2801 (1960)).

Im Prinzip können alle Arten von Proteinen oder Teile von diesen verwendet werden, die einer Poly-ADP-ribosylierung durch PARP

- 15 zugänglich sind. Dies sind bevorzugterweise nukleäre Proteine, z.B. Histone, DNA-Polymerase, Telomerase, PARP selber. Auch synthetische Peptide, die von den entsprechenden Proteinen abgeleitet sind, können als Target fungieren.

- 20 Es können im ELISA Assay Histonmengen im Bereich von 0,1 µg/well bis 100 µg/well, bevorzugterweise 1 µg/well bis 10 µg/well, verwendet werden. Die PARP Enzymmengen liegen in einem Bereich von 0,2 pMol/well bis 2 nMol/well, bevorzugterweise von 2 pMol/well bis 200 pMol/well; wobei der Reaktionsansatz jeweils 100 µl/well
- 25 ausmacht. Reduzierungen auf kleinere Wells und entsprechend kleinere Reaktionsvolumina sind möglich.

Beim HTRF Assay werden identische PARP-Mengen eingesetzt, die Menge an Histon oder modifizierten Histonen liegt im Bereich von 2 ng/well bis 25 µg/well, bevorzugterweise 25 ng/well bis

- 30 2,5 µg/well; wobei der Reaktionsansatz jeweils 50 µl/well ausmacht. Reduzierungen auf kleinere Wells und entsprechend kleinere Reaktionsvolumina sind möglich.

- Der erfindungsgemäß verwendete PARP-Aktivator ist vorzugsweise
- 35 aktivierte DNA.

Als Aktivator können diverse Typen geschädigter DNA fungieren. DNA Schädigungen können durch Verdaz mit DNAasen oder anderen DNA modifizierenden Enzymen (z.B. Restriktionsendonukleasen), durch

- 40 Bestrahlung oder andere physikalische Methoden oder chemische Behandlung der DNA erzielt werden. Ferner ist es möglich, mittels synthetischer Oligonukleotide die Situation einer DNA Schädigung gezielt zu simulieren. In den beispielhaft angegebenen Assays wurde aktivierte DNA aus Kalbsthymus (SIGMA, Prod.-Nr. D4522,
- 45 CAS: 91080-16-9, hergestellt nach der Methode von Aposhian und Kornberg unter Verwendung von Kalbsthymus DNA (SIGMA D-1501) und Deoxyribonuklease Typ I (D-4263). Aposhian HV und Kornberg A.,

J. Biol. Chem., 237, 519 (1962)). Verwendet wurde die aktivierte DNA in einem Konzentrationsbereich von 0,1-1000 µg/ml, bevorzugterweise von 1 bis 100 µg/ml, im Reaktionsschritt.

- 5 Die Poly-ADP-Ribosylierungsreaktion wird in den erfindungsgemäßen Verfahren durch Zugabe von NAD⁺ gestartet.

Die Konzentrationen von NAD lagen in einem Bereich von 0,1 µM bis 10 mM, bevorzugterweise von 10 µM bis 1 mM.

10

Gemäß der heterogen durchführbaren Variante obigen Verfahrens wird die Poly-ADP-Ribosylierung des geträgerten Target mit Anti-Poly-(ADP-ribose)-Antikörper bestimmt. Dazu trennt man das Reaktionsgemisch vom geträgerten Target ab, wäscht und inkubiert mit

- 15 dem Antikörper. Dieser Antikörper kann selbst markiert sein. Vorzugsweise verwendet man jedoch zum Nachweis von gebundenem Anti-Poly-(ADP-ribose)-Antikörper einen markierten sekundären Antikörper oder ein entsprechendes markiertes Antikörperfragment. Geeignete Markierungen sind z.B. Radiomarkierung, Chromophor-
20 oder Fluorophormarkierung, Biotinylierung, Chemilumineszenzmarkierung, Markierung mit paramagnetischem Metall, oder insbesondere Enzymmarkierungen, wie z.B. mit Meerrettich-Peroxidase. Entsprechende Nachweistechiken sind dem Fachmann allgemein bekannt.

25

Gemäß der homogen durchführbaren Variante obigen Verfahrens ist das nichtgeträgerte Target mit einem Akzeptor-Fluorophor markiert. Bevorzugt verwendet man dazu als Target biotinyliertes Histon, wobei das Akzeptor-Fluorophor über Avidin oder Strepta-

- 30 vidin an die Biotingruppen des Histons gekoppelt ist. Als Akzeptor-Fluorophor sind insbesondere Phycobiliproteine (z.B. Phycocyanine, Phycoerythrine) geeignet, z.B. R-Phycocyanin (R-PC), Allophycocyanin (APC), R-Phycoerythrin (R-PE), C-Phycocyanin (C-PC), B-Phycoerythrin (B-PE) oder ihre Kombinationen
35 untereinander oder mit Fluoreszenzfarbstoffen wie Cy5, Cy7 oder Texas Red (Tandem system) geeignet.

(Thammapalerd N. et al., Southeast Asian Journal of Tropical Medicine & Public Health. 27(2):297-303, 1996; Kronick M.N..

et al. Clinical Chemistry. 29(9):1582-6, 1983; Hicks J.M., Human

- 40 Pathology. 15(2):112-6, 1984). Bei dem hier verwendeten Farbstoff XL665 handelt es sich um ein quervernetztes Allophycocyanin (Glazer AN, Rev. Microbiol. 36:173 198 (1982); Kronick M.N.,

J. Imm. Meth. 92:1 13 (1986); MacColl R et al., Phycobili-proteins, CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida. (1987); MacColl

- 45 R. et al., Arch. Biochem. Biophys. 208:1:42 48 (1981)).

Außerdem ist bevorzugt, bei dem homogenen Verfahren die Poly-ADP-Ribosylierung des nicht geträgerten Target mit Anti-Poly-(ADP-ribose)-Antikörper zu bestimmen, der mit einem Donor-Fluorophor markiert ist, das zur Energieübertragung auf das Akzeptor-Fluorophor befähigt ist, wenn Donor und Akzeptor durch Bindung des markierten Antikörpers an das Poly-ADP-ribosylierte Histon in räumliche Nähe gelangen. Vorzugsweise verwendete man ein Europium-Kryptat als Donor-Fluorophor für den Anti-Poly-(ADP-ribose)-Antikörper.

10

Neben den verwendeten Europium-Kryptat können auch weitere Verbindungen als potentielle Donor-Moleküle auftreten. Hierbei kann zum einen der Kryptatkäfig modifiziert werden. Auch Austausch des Europiums gegen andere Seltenerd-Metalle, wie z.B. Terbium, sind denkbar. Entscheidend ist eine lange Lebensdauer der Fluoreszenz, die die Zeitverzögerung garantiert. (Lopez E. et al., Clin Chem 39/2, 196-201, 1993; US Patent 5,534,622).

Die oben beschriebenen Nachweisverfahren basieren auf dem Prinzip, daß die Aktivität von PARP mit der Menge der an den Histonen gebildeten ADP-ribose-Polymeren korreliert. Der hier beschriebene Assay ermöglicht die Quantifizierung der ADP-ribose Polymere mittels spezifischer Antikörper in Form eines ELISA- und eines HTRF-(homogenous time-resolved fluorescence; homogene zeit-aufgelöste Fluoreszenz) Assays. Konkrete Ausführungsformen dieser beiden Tests sind in den folgenden Ausführungsbeispielen näher beschrieben.

Das entwickelte HTRF-Testsystem (HTRF = homogeneous time-resolved fluorescence) mißt die Bildung von Poly-(ADP-Ribose) an Histonen mittels spezifischer Antikörper. Im Unterschied zum ELISA wird dieser Test in homogener Phase ohne Separations- und Waschschritte durchgeführt. Dies ermöglicht einen höheren Proben-durchsatz und eine geringere Fehleranfälligkeit. HTRF basiert auf dem "Fluoreszenz Resonanz Energie Transfer" (FRET) zwischen zwei Fluorophoren. In einem FRET Assay kann ein angeregtes Donor-Fluorophor seine Energie auf ein Akzeptor-Fluorophor übertragen, wenn sich die beiden in einer räumlichen Nähe befinden. In der HTRF-Technologie ist das Donor-Fluorophor ein Europium-Kryptat [(Eu)K] und der Akzeptor ist XL665, ein stabilisiertes Allophycocyanin. Das Europium-Kryptat basiert auf Arbeiten von Jean Marie Lehn (Strasbourg). (Lopez E. et al., Clin Chem 39/2, 196-201, 1993; US Patent 5,534,622).

In einem homogenen Assay sind alle Komponenten auch während der Messung anwesend. Während dies Vorteile bei der Assaydurchführung bringt (Schnelligkeit, Aufwand), müssen Störungen durch Assay-

komponenten (Eigenfluoreszenz, Quenching durch Farbstoffe etc.) - ausgeschlossen werden. HTRF schließt diese Störungen durch eine zeitverzögerte Messung bei zwei Wellenlängen (665 nm, 620 nm) aus. Die HTRF-Fluoreszenz hat eine sehr lange Abklingzeit und kann
5 daher zeitverzögert gemessen werden. Jegliche interferierende, kurzlebige Hintergrundfluoreszenz (z.B. durch Assaykomponenten oder Inhibitoren der Substanzbank) stört hier nicht mehr. Darüber hinaus wird permanent bei zwei Wellenlängen gemessen, um "Quench-Effekte" farbiger Substanzen zu kompensieren. HTRF Assays sind
10 z.B. im 96- oder 384-well Mikrotiterplattenformat realisierbar und werden mit einem "Discovery HTRF Microplate Analyzer" (Packard - Instruments) ausgewertet.

Erfindungsgemäß werden außerdem die folgenden in vitro-Screening-
15 verfahren auf Bindungspartner für PARP bereitgestellt.

Eine erste Variante wird so durchgeführt, daß man

- a1) PARP an einem Träger immobilisiert;
- 20 b1) das immobilisierte PARP-Homologe mit einem Analyten in Kontakt bringt, in welchem man wenigstens einen Bindungspartner vermutet; und
- c1) an das immobilisierte PARP gebundene Bestandteile des Analyten, gegebenenfalls nach einer Inkubationsphase,
25 bestimmt.

Gemäß einer zweiten Variante wird

- a2) ein Analyt, welcher wenigstens einen möglichen Bindungs-
30 partner für PARP enthält, an einem Träger immobilisiert;
- b2) der immobilisierte Analyt mit wenigstens einem PARP in Kontakt gebracht, für welches man einen Bindungspartner sucht; und
- c3) der immobilisierte Analyt wird, gegebenenfalls nach einer Inkubationsphase, auf die Bindung des PARP untersucht.

35

Testsysteme für die Bestimmung der von Aktivität des Enzyms und PARP-artigen Enzymen und der Inhibitorischen Wirkung von Effektoren auf PARP und PARP-artigen Enzymen.

- 40 a) Herstellung von Antikörpern gegen Poly-(ADP-ribose)

Als Antigen zur Generierung von Anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörpern kann Poly-(ADP-ribose) verwendet werden. Die Herstellung von Anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörpern ist in der Literatur be-
45 schrieben. (Kanai Y. et al. (1974) Biochem Biophys Res Comm 59:1, 300-306; Kawamatsu H. et al. (1984) Biochemistry 23, 3771-3777; Kanai Y et al. (1978) Immunology 34, 501-508).

Unter anderem wurden verwendet: Anti Poly-(ADP-ribose)-Antikörper (polyklonales Antiserum, Kaninchen), BIOMOL; Best.-Nr. SA-276. Anti Poly-(ADP-ribose)-Antikörper (monoklonal, Maus; Klon 10H; Hybriomaüberstand, affinitätsgereinigt).

5

Die Antiseren oder aus Hybridomakulturüberstand gewonnenen monoklonalen Antikörper wurden durch eine Protein-A-Affinitätschromatographie in der dem Fachmann geläufigen Weise aufgereinigt.

10

b) ELISA-Assay

Materialien:

15 ELISA Farbreagenz: TMB-Fertigmix SIGMA T-8540

Eine 96-well Mikrotiterplatte (FALCON Micro-Test IIIä Flexible Assay Plate, # 3912) wurde mit Histonen (SIGMA, H-7755) beschichtet. Histone wurden hierfür in Carbonatpuffer (0,05 M Na_2HCO_3 ; 20 pH 9,4) in einer Konzentration von 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ gelöst. Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatte wurden mindestens 2 Stunden bei Raumtemperatur oder über Nacht bei 4°C mit je 150 μl dieser Histon-Lösung inkubiert. Anschließend werden die Wells durch Zugabe von 150 μl einer 1%igen BSA-Lösung (SIGMA, A-7888) in Carbonatpuffer 25 für 2 Stunden bei Raumtemperatur blockiert. Es folgen drei Waschschrirte mit Waschpuffer (0,05 % Tween10 in 1x PBS; PBS (Phosphate buffered saline; Gibco, Best.-Nr. 10010): 0,21 g/l KH_2PO_4 , 9 g/l NaCl, 0,726 g/l $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, pH 7,4). Waschschrirte wurden durchweg mit einem Mikrotiterplatten-Wasch- 30 gerät durchgeführt (Mikrotiterplatten-Wäscher "Columbus", SLT-Labinstruments, Österreich).

Für die Enzymreaktion wurden eine Enzymreaktionslösung und eine Substratlösung jeweils als "Pre-Mix" benötigt. Die absolute Menge 35 dieser Lösungen richtete sich nach der Anzahl der vorgesehenen Test-Wells.

Zusammensetzung der Enzymreaktionslösung pro Well:

- 40 - 4 μl PARP-Reaktionspuffer (1 M Tris-HCl pH 8,0, 100 mM MgCl_2 , 10 mM DTT)
- 20 ng PARP (human oder bovin)
- 4 μl aktivierte DNA (1 mg/ml; SIGMA, D-4522)
- ad 40 μl H_2O

45

Zusammensetzung der Substrat-Lösung pro Well:

- 5 µl PARP-Reaktionspuffer (10x)
- 0,8 µl NAD-Lösung (10 mM, SIGMA N-1511)
- 5 - 44 µl H₂O

Inhibitoren wurden in 1x PARP-Reaktionspuffer gelöst. DMSO, das gelegentlich zum Lösen von Inhibitoren in höheren Konzentrationen verwendet wurde, war bis zu einer Endkonzentration von 2 %

- 10 unproblematisch. Für die Enzymreaktion wurden 40 µl der Enzymreaktionslösung pro Well vorgelegt und mit 10 µl Inhibitor-Lösung für 10 Minuten inkubiert. Anschließend wurde die Enzymreaktion durch Zugabe von 50 µl Substrat-Lösung pro Well gestartet. Die Reaktion wurde 30 Minuten bei Raumtemperatur durchgeführt und
- 15 anschließend durch dreimaliges Waschen mit Waschpuffer gestoppt.

Als primäre Antikörper wurden spezifische Anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörper in einer 1:5000 Verdünnung eingesetzt. Die Verdünnung erfolgte in Antikörper-Puffer (1 % BSA in PBS; 0,05 % Tween20).

- 20 Die Inkubationszeit für den primären Antikörper betrug eine Stunde bei Raumtemperatur. Nach anschließendem dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgte eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit dem sekundären Antikörper (Anti-Maus-IgG, Fab-Fragmente, Peroxidase gekoppelt, Boehringer Mannheim,
- 25 Best.-Nr. 1500.686; Anti-Rabbit-IgG, Peroxidase gekoppelt, SIGMA, Best.-Nr. A-6154) in einer 1:10000 Verdünnung in Antikörperpuffer. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer folgte die Farbreaktion unter Verwendung von 100 µl Farbreagens (TMB-Fertigmix, SIGMA) pro Well für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die
- 30 Farbreaktion wurde durch Zugabe von 100 µl 2M H₂SO₄ gestoppt. Danach wurde sofort im ELISA-Platten-Lesegerät ("Easy Reader" EAR340AT, SLT-Labinstruments, Österreich) gemessen (450 nm gegen 620 nm).

- 35 Für die Ermittlung des K_i-Wertes eines Inhibitors wurden verschiedene Konzentrationen zur Erstellung einer Dosis-Wirkungskurve herangezogen. Für eine bestimmte Inhibitorkonzentration werden 3fach-Werte erhoben. Arithmetische Mittelwerte werden mit Microsoft[®] Excel ermittelt. Die IC₅₀-Bestimmung erfolgt mit
- 40 der Microcal[®] Origin Software (Vers. 5.0) ("Sigmoidal Fit"). Umrechnung der so berechneten IC₅₀-Werte auf K_i-Werte erfolgte durch Verwendung von "Eich-Inhibitoren". Die "Eich-Inhibitoren" wurden bei jeder Analyse mitgemessen. Der K_i-Werte der "Eich-Inhibitoren" wurde im gleichen Testsystem durch Dixon-Diagramm
- 45 Analyse in der dem Fachmann geläufigen Weise ermittelt.

b) HTRF- (Homogenous time-resolved fluorescence) Assay

Beim erfindungsgemäßen HTFR-PARP-Assay werden Histone als Zielproteine der Modifikation durch PARP indirekt mit einem
5 XL665-Fluorophor markiert. Der Antikörper wird direkt mit einem Europium-Kryptat markiert. Befindet sich das XL665-Fluorophor in einer unmittelbaren räumlichen Nähe, die durch eine Bindung an die Poly-(ADP-ribose) am Histon gewährleistet wird, dann ist eine Energieübertragung möglich. Die Emission bei 665 nm ist
10 somit direkt proportional zu der Menge an gebundenem Antikörper, der wiederum der Poly-(ADP-ribose) Menge entspricht. Somit entspricht das gemessene Signal der PARP Aktivität. Die verwendeten Materialien sind, wenn nicht ausdrücklich angegeben, identisch mit denen im ELISA Assay (s.o.) verwendeten.

15 Histone wurden in Hepes-Puffer (50 mM, pH = 7,5) zu 3 mg/ml gelöst. Biotinylierung erfolgte mit Sulfo-NHS-LC-Biotin (Pierce, # 21335T). Ein molares Verhältnis von 4 Biotin pro Histon wurde verwendet. Die Inkubationszeit betrug 90 Minuten (RT). Anschlie-
20 ßend wurden die biotinylierten Histone über eine G25 SF HR10/10 Säule (Pharmacia, 17-0591-01) in Hepes Puffer (50 mM, pH = 7,0) aufgereinigt, um überschüssiges Biotinylierungsreagenz zu entfernen. Der Anti-Poly-(ADP-ribose)-Antikörper wurde mittels bifunktionaler Kopplungsreagenzien mit Europium-Kryptat markiert.
25 (Lopez E. et al. Clin. Chem. 39/2, 196-201, 1993 US P 5,534,662) Die Reinigung erfolgte auf einer G25SF HR10/30 Säule. Ein molares Verhältnis von 3,1 Kryptaten pro Antikörper wurde erzielt. Die Ausbeute betrug 25 %. Die Konjugate wurden in Gegenwart von 0,1 % BSA in Phosphatpuffer (0,1 M, pH = 7) bei -80°C gelagert.

30 Für die Enzymreaktion wurden pro Well zusammenpipettiert:

- 10 µl PARP-Lösung in PARP-HTRF-Reaktionspuffer (50 mM Tris-HCl pH 8,0, 10 mM MgCl₂, 1 mM DTT) mit 20 ng PARP (human
35 oder bovin)
- 10 µl aktivierte DNA in PARP-HTRF-Reaktionspuffer (50 µg/ml)
- 10 µl biotinylierte Histone in PARP-HTRF-Reaktionspuffer (1,25 µM)
- 10 µl Inhibitor in PARP-HTRF-Reaktionspuffer

40 Diese Reagenzien wurden 2 Minuten vorinkubiert, bevor die Reaktion durch Zugabe von

- 10 µl NAD-Lösung in PARP-HTRF-Reaktionspuffer (41 µM/ml)
45 gestartet wurde. Die Reaktionszeit betrug 30 Minuten bei Raumtemperatur.

Anschließend wurde die Reaktion durch Zugabe von

- 10 µl PARP-Inhibitor (25 µM, $K_i = 10$ nM) in "Revelation"-Puffer (100 mM Tris-HCl pH 7,2, 0,2 M KF, 0,05 % BSA)

5

gestoppt.

Danach wurden zugegeben:

- 10 - 10 µl EDTA-Lösung (SIGMA, E-7889, 0,5 M in H₂O)
- 100 µl Sa-XL665 (Packard Instruments) in "Revelation"-Puffer (15-31,25 nM)
- 50 µl Anti-PARP-Kryptat in "Revelation"-Puffer (1,6-3,3 nM).

- 15 Nach 30 Minuten (bis 4 Stunden) konnte dann gemessen werden. Die Messung erfolgte auf einem "Discovery HTRF Microplate Analyzer" (Packard Instruments). Die Berechnung der K_i -Werte erfolgte wie beim ELISA Assay beschrieben.

20 Bestimmung des Wasserlöslichkeit

- Eine zu messende Verbindung wird direkt in einem festgelegten Volumen Wasser gelöst und die entstandene Lösung mit einer Natriumacetat-Lösung auf pH 5 bis 6 eingestellt, so daß die zu
- 25 prüfende Konzentration des Wirkstoffs erreicht wird. Falls die Meßsubstanz nicht als wasserlösliches Salz vorliegt, wurde diese in möglichst wenig Dimethylsulfoxid gelöst und anschließend mit Wasser verdünnt (Endkonzentration an Dimethylsulfoxid ≤ 1 %), wonach auch hier der pH-Wert noch eingestellt wurde. Der potente
- 30 PARP-Inhibitor NU 1076 (WO 97/04771) zeigte hier eine Löslichkeit $< 0,01$ %, wogegen das erfindungsgemäße Beispiel 2 eine Löslichkeit $> 0,5$ % aufweist.

Die substituierten 2-Phenylbenzimidazole der allgemeinen

- 35 Formeln I stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) dar und können somit zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität dieser Enzyme verbunden sind, dienen.

40

Die Verbindungen der Formeln I können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen nach Ischämien und zur Prophylaxe bei erwarteten Ischämien verschiedener Organe eingesetzt werden.

45

Die vorliegenden 2-Phenylbenzimidazole der allgemeinen Formel I -
können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neurodegenera-
tiven Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirn-
trauma), Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke
5 auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten, wie multipler
Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und
von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen
Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische
Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope,
10 und komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung
und Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialen
Ischämien und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien,
zum Beispiel der akuten Niereninsuffizienz, des akuten Nieren-
versagens oder von Schädigungen, die während und nach einer
15 Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die
Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung des akuten
Myocardinfarkts und Schädigungen, die während und nach dessen
medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase,
Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser oder Rotablator),
20 und von Mikroinfarkten während und nach Herzklappenersatz,
Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. Ebenfalls
können die vorliegenden 2-Phenylbenzimidazole I zur Behandlung
einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien, zum
Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch ver-
25 engter peripherer Arterien, zum Beispiel Beinarterien, dienen.
Zudem können die 2-Phenylbenzimidazole I bei der Chemotherapie
von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur
Behandlung von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen,
wie z.B. rheumatischer Arthritis, dienen.

30

Neue PARP-Inhibitoren können in relevanten pharmakologischen
Modellen auf ihre therapeutische Wirksamkeit überprüft werden.
Beispiele für einige geeignete Modelle sind dazu in Tabelle 1
aufgeführt.

35

40

45

Tabelle 1

	Krankheit	Modell	Literatur
5	Neurodegenerative Erkrankungen (Schlaganfall, Parkinson etc.)	NMDA-Exzitotoxizität in der Maus oder Ratte	
10	Schlaganfall	Permanente MCAO ("middle cerebral arterial occlusion")	Tokime T. et al., J. Cereb Blood Flow Metab, 18(9):991-7, 1998 Guegan C. Brain Research. Molecular Brain Research 55(1) 133-40, 1998
15		Transiente, fokale MCAO in ratte oder Maus	Eliasson MJL et al., Nat Med 1997, 3:1089-1095. Endres M. et al., J. Cereb Blood Flow Metab 1997, 17:1143-1151. Takahashi K. et al., J. Cereb Blood Flow Metab 1997, 17:1137-1142.
20			
25	Parkinsonsche Krankheit	MPTP (1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridin) Toxizität in der Maus/Ratte	Cosi C. et al., Brain Res. , 1998 809(1):58-67. Cosi C. et al. , Brain Res., 1996 729(2):264-9.
30	Herzinfarkt	Koronargefäß-Okklusion an Ratte, Schwein oder Kaninchen	Richard V. et al., Br. J. Pharmacol 1994, 113, 869-876. Thiemermann C. et al., Proc Natl Acad Sci USA. 1997, 94(2):679-83. Zingarelli B. et al., Cardiovasc Res. 1997, 36(2):205-15.
35		Langendorffherzmodell an Ratte oder Kaninchen	Beschreibung siehe unten
40	Septischer Schock	Endotoxin Schock in der Ratte	Szabo C. et al., J. Clin Invest, 1997, 100(3):723-35.
		Zymosan oder Carrageenan induziertes multiples Organversagen in Ratte oder Maus	Szabo C. et al. J. Exp Med. 1997, 186(7):1041-9. Cuzzocrea S. et al. Eur J. Pharmacol. 1998, 342(1):67-76.
45	Rheumatoide Arthritis	Adjuvant oder Collagen induzierte Arthritis in Ratte oder Maus	Szabo C. et al., Proc Natl Acad Sci USA. 1998, 95(7):3867-72.

	Krankheit	Modell	Literatur
5	Diabetes	Streptozotocin und Alloxan induziert bzw. Obesity assoziiert	Uchigata Y. et al., Diabetes 1983, 32: 316-318. Masiello P. et al., Dia-betologia 1985, 28: 683-686. Shimabukuro M. et al., J. Clin Invest 1997, 100: 290-295.
10	Krebs		Schlicker et al. 1999 - 75:1, 91-100

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben
 15 den üblichen Arzneimittel-Hilfsstoffen eine therapeutisch wirk-
 same Menge der Verbindungen I.

Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben
 oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzen-
 20 trationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe
 in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis
 0,1 Gew.-%, enthalten.

Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen
 25 verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht
 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitungen können täglich in
 einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der
 Erkrankungen verabreicht werden.

30 Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die
 erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff
 die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale
 äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe,
 wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes
 35 Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Poly-
 ethylenglykolestearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl,
 Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung
 eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol,
 Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

40 Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes
 Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacks-
 verbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und
 Gleitmittel enthalten sein.

45

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit anderen üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

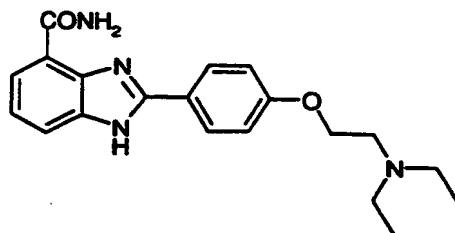
Die Arzneimittelzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

15

Beispiel 1

2(4(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20



25

a) 4(2-(N,N-Diethylaminoeth-1-yloxy)-benzaldehyd

15 g (122 mMol) 4-Hydroxybenzaldehyd, 16,7 g (122 mMol) N(2-Chlorethyl)-N,N-diethylamin und 33,9 g (246 mMol) Kaliumkarbonat wurden zusammen mit einer Spatelspitze 18-Krone-6 in 300 ml Ethylmethylether für 6 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wurde zwischen Ether und 2 M Natronlauge verteilt, die Ether-Phase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Man erhielt 24,8 g des Zwischenproduktes.

30

35

b) 2(4(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

40

2 g (11 mMol) 2,3-Diaminobenzoessäureethylester und 1,4 ml konzentrierte Essigsäure wurden in 25 ml Methanol gelöst. Anschließend wurden 3,2 g (14,4 mMol) der Zwischenverbindung 1a, gelöst in 50 ml Methanol, innerhalb von 30 Minuten zugegeben. Danach wurden 2,9 g (14,4 mMol) Kupfer-II-acetat, gelöst in 37,5 ml warmen Wasser, zügig zugegeben und anschließend alles für 20 Minuten unter Rückfluß gekocht. Man

45

kühlte die Reaktionslösung auf 50°C und gab 4,5 ml 32%iger - Salzsäure zu. Danach tropfte man noch vorsichtig eine Lösung aus 4,3 g Natriumsulfid-Hydrat in 25 ml Wasser zu und rührte alles noch für 15 Minuten. Die Reaktionslösung wurde auf Eis-
5 wasser gegossen und der anfallende Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde mit wäßriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 4,4 g des Zwischenproduktes.

10 c) 2(4(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

15 Zu 4,1 g (10,7 mMol) der Zwischenverbindung 1b in 30 ml Ethanol wurden 2,7 g (54 mMol) hydrazinhydrat gegeben und alles für 10 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die
20 Essigester-Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde noch mit Ether behandelt und erneut abgesaugt, wonach man 1,7g der Zwischenverbindung.

25 d) 2(4(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Zu 1,6 g (4,5 mMol) der Zwischenverbindung 1c in 45 ml Dimethylformamid/Wasser (2/1) wurden ca. 1,6 g Raney-Nickel gegeben und alles für 6 Stunden auf 100°C erwärmt.
30 Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat mit viel Wasser verdünnt, wobei das Produkt ausfiel. Man erhielt 1,2 g des Produktes.

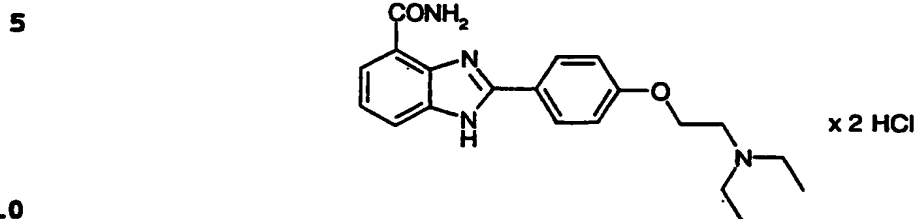
35 ¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 0,95(6H), 2,6(4H), 2,8(2H), 4,1(2H), 7,1(2H), 7,3(1H), 7,7(1H + NH), 7,85(1H), 8,2(2H) und 9,4 (NH)ppm.

40

45

Beispiel 2

2(4(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 Hydrochlorid

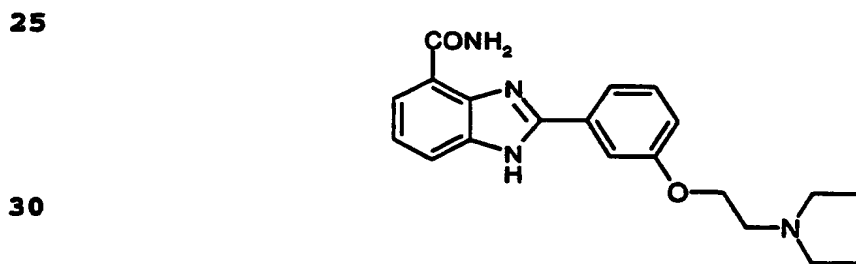


0,2g des Produktes aus Beispiel 1 wurden in einem Gemisch aus Essigester und wenig Tetrahydrofuran gelöst und mit etherischer Chlorwasserstoff-Lösung versetzt, wobei sich ein Niederschlag bildet. Dieser Niederschlag wurde abgesaugt, mit Aceton aufgeschlämmt und erneut abgesaugt, wonach man ca. 200 mg des Produktes erhielt.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$). δ = 1,2 (6H), 3,2 (4H), 3,3 (2H), 4,5 (2H), 7,25 (1H), 7,4 (1H), 7,8-7,9 (2H), 8,3 (2H), 9,0 (NH) und 10,5 (NH) ppm.

Beispiel 3

2(3(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid



a) 3(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)-benzaldehyd

35 6,1 g (50 mMol) 3-Hydroxybenzaldehyd wurden in 100 ml Ethanol gelöst und 3,5 g (50 mMol) Natriumethanolat zugegeben. Man rührte alles für 15 Minuten. Danach wurden 7,5 g (55 mMol) N(2-Chlorethyl)-N,N-diethylamin zugefügt und alles für 12 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde 40 daanch zwischen Ether und 1M Natronlauge verteilt, die Ether-Phase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 7.6g des Zwischenproduktes.

45

- b) 2(3(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

5 1 g (5,5 mMol) 2,3-Diaminobenzoessäureethylester und 0,68 ml konzentrierte Essigsäure wurden in 20 ml Methanol gelöst. Anschließend wurden 1,6 g (7,2 mMol) der Zwischenverbindung 3a, gelöst in 30 ml Methanol, innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Danach wurden 1,1 g (5,5 mMol) Kupfer-II-acetat, gelöst in 19 ml warmen Wasser, zügig zugetropft und an-
10 schließlich alles für 20 Minuten unter Rückfluß gekocht. Man kühlte die Reaktionslösung auf 50°C und gab 2,25 ml 32%iger Salzsäure zu. Danach tropfte man noch vorsichtig eine Lösung aus 2,13 g Natriumsulfid-Hydrat in 15 ml Wasser zu und rührte alles noch für 15 Minuten. Die Reaktionslösung wurde auf Eis-
15 wasser gegossen und der anfallende Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 2,4 g des Zwischenproduktes.

- 20 c) 2(3(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

25 Zu 2,3 g (6,0 mMol) der Zwischenverbindung 3b in 30 ml Butanol wurden 1,5 g (30 mMol) hydrazinhydrat gegeben und alles für 10 Stunden auf 120°C erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit viel Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhielt 1,7 g der
30 Zwischenverbindung.

- d) 2(3(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

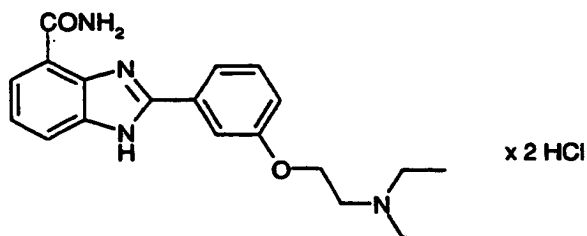
35 Zu 1 g (2,7 mMol) der Zwischenverbindung 3c in 30 ml Dimethylformamid/Wasser (2/1) wurden ca. 1,5 g Raney-Nickel gegeben und alles für 6 Stunden auf 100°C erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat mit viel Wasser verdünnt, wobei das Produkt ausfiel.
40 Man erhielt 0,74 g des Produktes.
¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 1,0(6H), 2,6(4H), 2,9(2H), 4,15(2H), 7,1(1H), 7,4(1H), 7,5(1H), 7,7-7,9 (5H) und 9,3 (NH) ppm.

Beispiel 4

2(3(2-(N,N-Diethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 Hydrochlorid

5

10



0,2 g des Produktes aus Beispiel 3 wurden in einem Gemisch aus
15 Essigester und Tetrahydrofuran gelöst und mit etherischer Chlor-
wasserstoff-Lösung versetzt, wobei sich ein Niederschlag bildet.
Dieser Niederschlag wurde abgesaugt, mit Aceton aufgeschlämmt und
erneut abgesaugt, wonach man ca. 200 mg des Produktes erhielt.

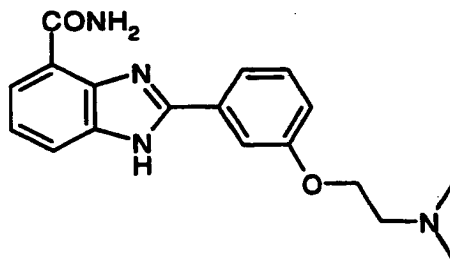
¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 1,3(6H), 3,2(4H), 3,6(2H), 4,6(2H),
20 7,2-8,1(8H), 9,0(1H), und 10,8(NH) ppm.

Analog dem Beispiel 1 wurden hergestellt:

Beispiel 5

25 2(3(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yloxy)phenyl)-benzimidazol-4-
carbonsäureamid

30



35 ¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 2,2(6H), 2,7(2H), 4,2(2H), 7,0-8,0(9H) und
9,3(1H) ppm.

40

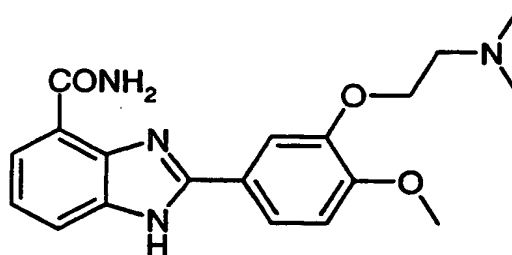
45

Beispiel 6

2(3(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yloxy)-4-methoxy-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5

10



$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$). $\delta = 2,25(6\text{H})$, $2,75(2\text{H})$, $3,8(3\text{H})$, $4,1(2\text{H})$, $7,0-8,1(8\text{H})$ und $9,4(1\text{H})$ ppm.

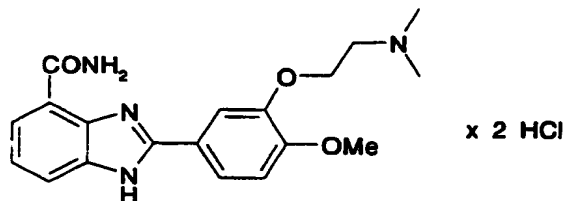
15

Beispiel 7

2(3(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yloxy)-4-methoxy-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

20

25



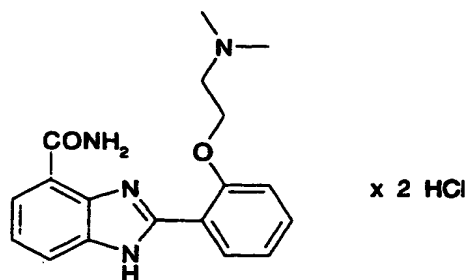
$^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 3,0(6\text{H})$, $3,7(2\text{H})$, $3,8(3\text{H})$, $4,3(2\text{H})$, $6,9(1\text{H})$, $7,3(1\text{H})$, $7,3-7,5(3\text{H})$ und $7,7(3\text{H})$ ppm.

30 Beispiel 8

2(2(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

35

40



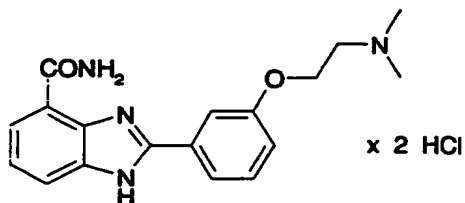
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 2,9(6\text{H})$, $3,7(2\text{H})$, $4,7(2\text{H})$, $7,2-8,3(8\text{H})$, $8,9(\text{breit})$ und ca $11(\text{breit})$ ppm.

45

Beispiel 9

2(3(2-(N,N-Dimethylamino)eth-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 Hydrochlorid

5



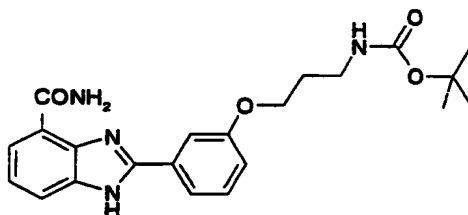
10

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): $\delta = 2,9(6\text{H}), 3,5(2\text{H}), 4,5(2\text{H}), 7,2-8,1(8\text{H}), 9,0(\text{breit})$ und ca $10,8(\text{breit})$ ppm.

15 Beispiel 10

2(3(3-(tert.-Butoxycarbonylamino)prop-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20



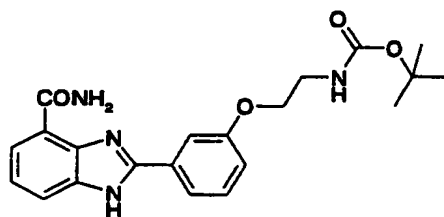
25

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): $\delta = 1,3(9\text{H}), 1,9(2\text{H}), 3,1(2\text{H}), 4,1(2\text{H}), 6,9-8,0(9\text{H})$ und ca $9,3(\text{breit})$ ppm.

Beispiel 11

30 2(3(3-(tert.-Butoxycarbonylamino)eth-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

35



40 $^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): $\delta = 1,3(9\text{H}), 3,3(2\text{H}), 4,1(2\text{H}), 7,0-8,0(9\text{H})$ und ca $9,3(\text{breit})$ ppm.

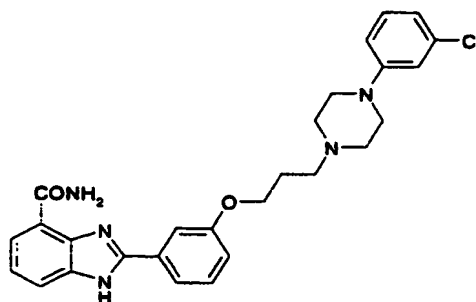
45

Beispiel 12

2(3(3-(4(3-Chlorphenyl)piperazin-1-yl)prop-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5

10



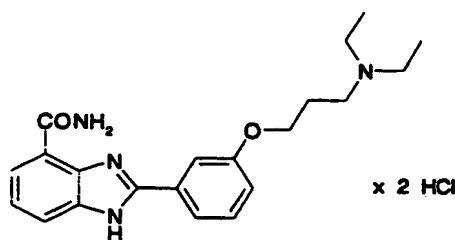
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2,3(2H), 3,3-3,5(6H), 3,7(2H), 3,7-4,3(6H),
15 6,9-8,0(11H), 9,1(breit) und ca 10,9(breit) ppm.

Beispiel 13

2(3(3-(N,N-Diethylamino)prop-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

20

25



¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1,2(6H), 2,2(2H), 3,2(4H), 3,8(2H), 4,3(2H),
30 7,1-8,0(7H), 9,1(breit) und ca 10,5(breit) ppm.

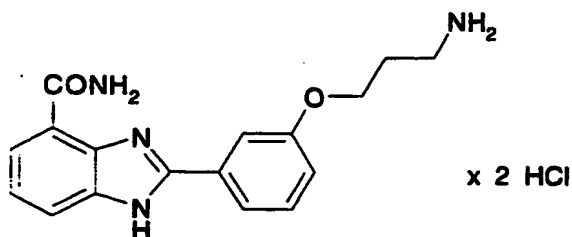
30

Beispiel 14

2(3(3-Aminoprop-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
x 2HCl

35

40



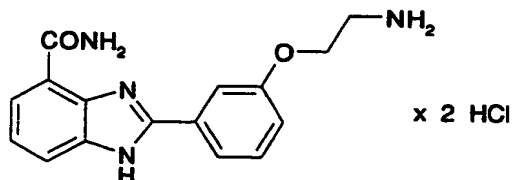
¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2,1(2H), 3,0(2H), 4,2(2H), 7,2(1H), 7,5(2H),
45 7,8-8,1(6H), 8,2(breit) und ca 8,9(breit) ppm.

45

Beispiel 15

2(3(2-Aminoeth-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2HCl

5



10

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 3,2(2\text{H}), 4,2(2\text{H}), 7,1-8,0(9\text{H}), 8,2(\text{breit})$ -
und $9,0(\text{breit})$ ppm.

Folgende Beispiele können analog der obigen Vorschriften her-
15 gestellt werden.

Beispiel 16

2(4(3-(N,N-Diethylamino)prop-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,3(6\text{H}), 2,2(2\text{H}), 3,2(6\text{H}), 4,2(2\text{H}), 7,2(2\text{H}),$
 $7,5(1\text{H}), 7,8-8,0(3\text{H}), 8,35(2\text{H}), 8,9(1\text{H})$ und $10,7(\text{breit})$ ppm.

Beispiel 17

1-(3(N,N-Diethylamino)-prop-1-yl)-2(4(3-(N,N-diethylamino)prop-
25 1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,1-1,3(12\text{H}), 2,2(4\text{H}), 2,9-3,3(12\text{H}),$
 $4,2(2\text{H}), 4,5(2\text{H}), 7,2(2\text{H}), 7,6(1\text{H}), 7,8-8,1(3\text{H}), 8,3(1\text{H}),$
 $8,4(1\text{H}), 8,9(1\text{H})$ und $11,0(\text{breit})$ ppm.

30 Beispiel 18

2(4(2-(Pyrrolidin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,3(1\text{H}), 1,7-2,0(5\text{H}), 3,0(2\text{H}), 3,5(4\text{H}),$
 $4,5(2\text{H}), 7,2(2\text{H}), 7,3(1\text{H}), 7,7-8,0(3\text{H}), 8,2(2\text{H}), 8,9(\text{breit})$ und

35 $10,7(\text{breit})$ ppm.

Beispiel 19

1-(3(Pyrrolidin-1-yl)-prop-1-yl)-2(4(2-(pyrrolidin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

40 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 1,3(2\text{H}), 1,7-1,9(10\text{H}), 3,0(4\text{H}), 3,3-3,6(8\text{H}),$
 $4,5(2\text{H}), 4,9(2\text{H}), 7,1(2\text{H}), 7,5(1\text{H}), 7,7-8,0(3\text{H}), 8,1(2\text{H}),$
 $9,0(\text{breit}), 10,8(\text{breit})$ und $11,2(\text{breit})$ ppm.

Beispiel 20

45 2(4(3(N,N-Benzylmethylamino)-prop-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

Beispiel 21

1(3(N,N-Benzylmethylamino)-prop-1-yl)-2(4(3(N,N-benzylmethylamino)-prop-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

5 MS: m/e = 575 (M⁺).

Beispiel 22

2(4(3(4-Methylpiperazin-1-yl)-prop-1-yloxy)-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 3 HCl

10 MS: m/e = 393 (M⁺).

Beispiel 23

2(3(2(N,N-Benzylmethylamino)-eth-1-yloxy)-4-nitrophenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

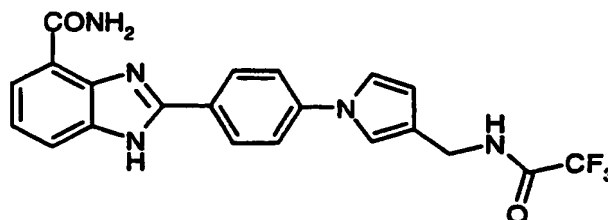
15 ¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1,0(6H), 2,5-2,8(4H), 2,9(2H), 4,3(2H), 7,3(1H), 7,8-8,2(6H) und 9,1(1H) ppm.

Beispiel 24

2(4(3-Trifluoracetamidomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-

20 4-carbonsäureamid

25



30 a) 2(4-Nitrophenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

1,5 g (8,3 mMol) 2,3-Diaminobenzoessäureethylester und 1,1 ml konzentrierte Essigsäure wurden in 50 ml Methanol gelöst. Anschließend wurden 1,6 g (10,8 mMol) 4-Nitrobenzaldehyd, gelöst in 150 ml Methanol, innerhalb von 30 Minuten zuge-
35 tropft. Danach wurden 2,2 g (10,8 mMol) Kupfer-II-acetat, gelöst in 100 ml warmen Wasser, zügig zugetropft und anschließend alles für 20 Minuten unter Rückfluß gekocht. Man kühlte die Reaktionslösung auf 50°C und gab 3 ml 32%iger
40 Salzsäure zu. Danach tropfte man noch vorsichtig eine Lösung aus 3,1 g Natriumsulfid-Hydrat in 50 ml Wasser zu und rührte alles noch für 15 Minuten. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung
45 alkalisch gestellt und mehrmals mit Essigester extrahiert.

Die Essigester-Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 2,2 g des Zwischenproduktes.

b) 2(4(4-Nitro-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

Zu 2,1 g (6,7 mMol) der Zwischenverbindung 24a in 25 ml Ethanol wurden 1,7 ml (34 mMol) Hydrazinhydrat gegeben und alles für 4 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die Essigester-Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde noch mit Ether behandelt und erneut abgesaugt, wonach man 1,7 g der Zwischenverbindung erhielt.

c) 2(4(4-Amino-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

Zu 1,7 g (5,7 mMol) der Zwischenverbindung 24b in 120 ml Ethanol/Essigsäure (5/1) wurden ca. 1 g Palladium-Kohle (10%ig) und alles mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in 70 ml eines Gemisches aus Dimethylformamid und Wasser (7/3) gelöst. Anschließend wurden 2 g Raney-Nickel zugegeben und alles für 4 h auf 100°C erwärmt. Danach wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde in Ether dispergiert und abgesaugt, wobei man 1,5 g des Produktes erhielt.

d) 2(4(3-Trifluoracetamidomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

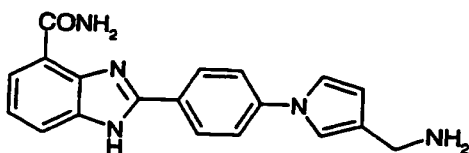
1,4 g (5,6 mMol) der Zwischenverbindung 24c und 1,8 g (6,9 mMol) 2,5-Dimethoxy-3-(trifluoracetamidomethyl)tetrahydrofuran wurden in 50 ml konzentrierter Essigsäure gegeben und für 10 Minuten unter Rückfluß erwärmt. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeeengt und der anfallende Rückstand chromatographisch an Kieselgel mit dem Fließmittel Essigester gereinigt. Man erhielt 1,9 g des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$). δ = 4,3(2H), 6,3(1H), 7,35(1H), 7,5(1H), 7,7-7,9(5H), 8,3(2H), 9,4(1H) und 9,9(1H) ppm.

Beispiel 25

2(4(3-Aminomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5



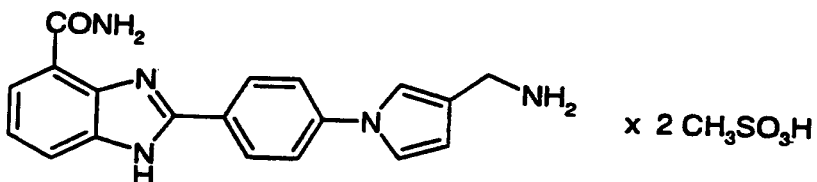
- 10 1,7 g (4 mMol) des Beispiels 24 wurden in 70 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit einer Lösung aus 0,38 g (15,9 mMol) Lithiumhydroxid in 25 ml Wasser versetzt. Alles wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit verdünnter Salzsäure neutralisiert und das organische
- 15 Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der anfallende Niederschlag wurde abgesaugt und getrocknet. Man erhielt 0,87 g des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$). $\delta = 4,4(2\text{H})$, $7,0(\text{NH})$ und $7,8-8,4(11\text{H})$ ppm.

20 Beispiel 26

2(4(3-Aminomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 Methan-sulfonsäure

25



- 30 0,1 g des Produktes aus Beispiel 25 wurden in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 20,5 μL Methansulfonsäure, verdünnt mit 5 ml Wasser, versetzt. Man verdünnte anschließend noch mit Wasser und lyophilisierte danach die so erhaltene Lösung, wobei man 117 mg des Produktes erhielt.

35

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$). $\delta = 2,45(6\text{H})$, $4,0(2\text{H})$, $6,4(1\text{H})$, $7,2-8,4(11\text{H})$ und $9,1(\text{NH})$ ppm.

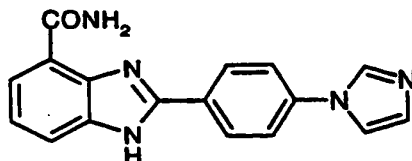
40

45

Beispiel 27

2(4(1-Imidazolyl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5



a) 2(4(1-Imidazolyl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

10

1 g (5,5 mMol) 2,3-Diaminobenzoessäureethylester und 0,7 ml -konzentrierte Essigsäure wurden in 13 ml Methanol gelöst. Anschließend wurden 1,24 g (7,2 mMol) 4-Imidazol-1-ylbenzaldehyd, gelöst in 25 ml Methanol, innerhalb von 30 Minuten zugetropft. Danach wurden 1,4 g (7,2 mMol) Kupfer-II-acetat, gelöst in 19 ml warmen Wasser, zügig zugetropft und anschließend alles für 20 Minuten unter Rückfluß gekocht. Man kühlte die Reaktionslösung auf 50°C und gab 2,25 ml 32%iger Salzsäure zu. Danach tropfte man noch vorsichtig eine Lösung aus 2,13 g Natriumsulfid-Hydrat in 15 ml Wasser zu und rührte alles noch für 15 Minuten. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegossen und der anfallende Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mehrmals mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 1,7 g des Zwischenproduktes.

15

20

25

b) 2(4(1-Imidazolyl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

30

Zu 1,6 g (5,0 mMol) der Zwischenverbindung 27a in 30 ml Butanol wurden 5 ml Hydrazinhydrat gegeben und alles für 8 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und der Rückstand zwischen Wasser und Essigester verteilt. Die Essigester-Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 0,55 g der Zwischenverbindung.

35

c) 2(4(1-Imidazolyl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

40

Zu 0,53 g (1,7 mMol) der Zwischenverbindung 27b in 35 ml Dimethylformamid/Wasser (2/1) wurden ca. 1,5 g Raney-Nickel gegeben und alles für 8 Stunden auf 100°C erwärmt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat mit viel Wasser verdünnt, wobei das Produkt ausfiel. Man erhielt 0,19 g des Produktes.

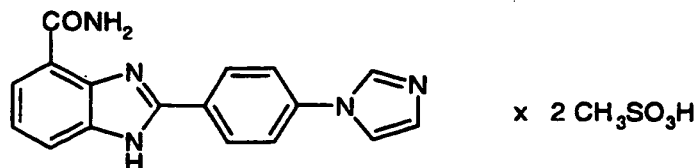
45

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 7,2(1H), 7,4(1H), 7,7-8,0(6H) 8,4(3H) und 9,4(1H) ppm.

Beispiel 28

2(4(1-Imidazolyl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x
2Methansulfonsäure

5



10 50 mg des Beispiels 4 wurden analog der Vorschrift 26a in das Bismethansulfonat überführt und lyophilisiert. Man erhielt 60 mg des Produktes.

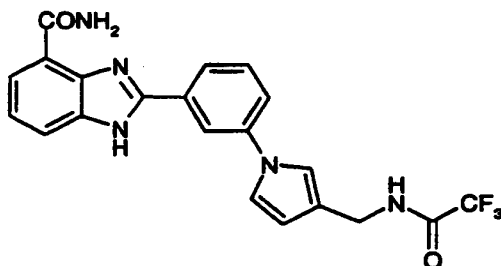
¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 2,3(6H), 7,4(2H), 7,8-8,2(7H), 8,4(1H), 8,5(2H), 9,1(1H) und 9,8 (2H) ppm.

15

Beispiel 29

2(3(3-Trifluoracetamidomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20



25

a) 2(3-Nitrophenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

30

4,2 g (23 mMol) 2,3-Diaminobenzoessäureethylester und 3,1 ml konzentrierte Essigsäure wurden in 100 ml Methanol gelöst. Anschließend wurden 4,5 g (30 mMol) 4-Nitrobenzaldehyd, gelöst in 150 ml Methanol, innerhalb von 30 Minuten zuge-
35 tropft. Danach wurden 6 g (30 mMol) Kupfer-II-acetat, gelöst in 150 ml warmen Wasser, zügig zugetropft und anschließend alles für 20 Minuten unter Rückfluß gekocht. Man kühlte die Reaktionslösung auf 50°C und gab 8,3 ml konzentrierte Salz-
40 säure zu. Danach tropfte man noch vorsichtig eine Lösung aus 8,6 g Natriumsulfid-Hydrat in 100 ml Wasser zu und rührte alles noch für 15 Minuten. Die Reaktionslösung wurde auf Eiswasser gegossen und der anfallende Niederschlag abgesaugt. Das Filtrat wurde mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mehrmals mit Essigester extrahiert.
45 Die Essigester-Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingengt. Man erhielt 6.1g des Zwischenproduktes.

b) 2(3-Nitro-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

5 Zu 6 g (19,3 mMol) der Zwischenverbindung 29a in 70 ml Ethanol wurden 4,8 g (96 mMol) Hydrazinhydrat gegeben und alles für 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Anschließend wurde der Reaktionsansatz auf Wasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 4,8 g der Zwischenverbindung.

10 c) 2(3-Amino-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

15 Zu 4,7 g (15,8 mMol) der Zwischenverbindung 29b in 400 ml Ethanol wurden 0,5 g Palladium-Kohle (10%ig) gegeben und alles mit Wasserstoff hydriert. Anschließend wurde der Reaktionsansatz filtriert und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde in 100 ml Dimethylformamid aufgenommen und danach mit 70 ml Wasser verdünnt. Anschließend wurden 10 g Raney-Nickel zugegeben und alles für 2 h auf 90°C erwärmt. Danach wurde 20 filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wurde aus Essigester/Ether kristallisiert, wonach 3,1 g des Produktes erhalten wurden.

25 d) 2(3(3-Triflouracetamidomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

30 2,2 g (8,7 mMol) der Zwischenverbindung 29c und 2,8 g (10,9 mMol) 2,5-Dimethoxy-3-(trifluoracet-amidomethyl)tetrahydrofuran wurden in 75 ml konzentrierter Essigsäure gegeben und für 15 Minuten unter Rückfluß erwärmt. Anschließend wurde alles im Vakuum eingeengt und der anfallende Rückstand chromatographisch an Kieselgel mit dem Fließmittel Essigester/Methanol (10/1) gereinigt. Man erhielt 2,5 g des Produktes.

35 MS: m/e = 427 (M⁺).

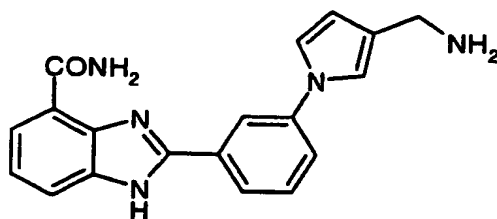
40

45

Beispiel 30

2(3(3-Aminomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5



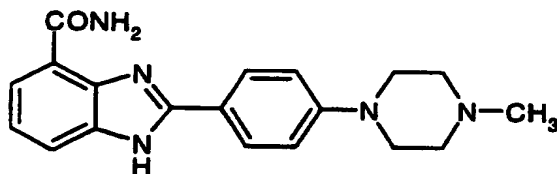
10

- 2,3 g (5,4 mMol) des Beispiels 29 wurden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 0,26 g (10,8 mMol) Lithiumhydroxid, gelöst in 50 ml Wasser, versetzt. Alles wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Ansatz durch Zugabe von verdünnter Salzsäure neutralisiert und das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der langsam auskristallisierende Niederschlag wurde abgesaugt. Man erhielt 0,61 g des Produktes.
- ¹H-NMR (CF₃COOD). δ = 4,4(2H), 7,0(NH) und 7,8-8,4(11H) ppm.

Beispiel 31

2(4(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

25



30

- a) 4(4-Methylpiperazin-1-yl)benzaldehyd

- 20 g (161 mMol) 4-Fluorbenzaldehyd, 48,4 g (483 mMol) 1-Methylpiperazin und 22,3 g (161 mMol) Kaliumkarbonat wurden in 50 ml Dimethylformamid gegeben und für 36 Stunden auf 130°C erwärmt. Anschließend wurde der Ansatz im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde zwischen Essigester und 2 M Salzsäure verteilt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung alkalisiert. Diese wäßrige Phase wurde mit Essigester extrahiert, die organische Phase abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Man erhielt 48,7 g des Zwischenproduktes.

45

- b) 2(4(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureethylester

5 1,5 g (8,3 mMol) 2,3-Diaminobenzoessäureethylester und 2,2 g (10,8 mMol) der Zwischenverbindung 8a wurden analog der Vorschrift 6a umgesetzt, wobei man nach einer chromatographischen Reinigung an Kieselgel 2,8 g des Produktes erhielt.

- 10 c) 2(4(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäurehydrazid

15 1,35 g (3,7 mMol) der Zwischenverbindung 21b wurden analog der Vorschrift 6b mit Hydrazin umgesetzt, wobei 1,1 g des Produktes anfielen.

- d) 2(4(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

20 Die Zwischenverbindung wurde analog der Vorschrift 29c mit Raney-Nickel behandelt, wonach das Produkt erhalten wurde.

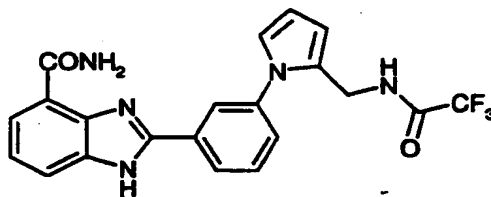
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$). $\delta = 2,25(3\text{H})$, $2,6(4\text{H})$, $3,2(4\text{H})$, $7,0-8,1(9\text{H})$ und $9,5(1\text{H})$ ppm.

25

Beispiel 32

2(3(2-Trifluoracetamidomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

30



35

Analog Beispiel 29 wurde aus 2,3-Diaminobenzoessäureethylester, 3-Nitrobenzaldehyd und 2,5-Dimethoxy-2-(trifluoracetamidomethyl)-tetrahydrofuran die obige Verbindung hergestellt.

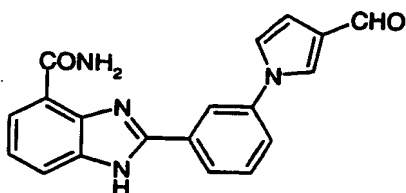
40 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$). $\delta = 4,5(2\text{H})$, $6,3(2\text{H})$, $7,3-8,0(6\text{H})$, $9,25(1\text{H})$ und $9,8(1\text{H})$ ppm.

45

Beispiel 33

2(3(3-Formyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5



10

Analog Beispiel 29 wurde aus 2,3-Diaminobenzoessäureethylester, -3-Nitrobenzaldehyd und 2,5-Dimethoxy-tetrahydrofuran-3-carbaldehyd die obige Verbindung hergestellt.

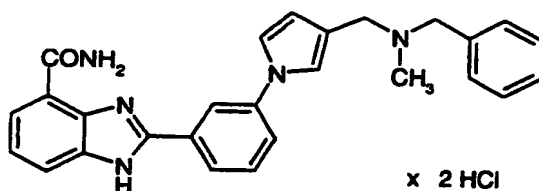
¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 6,8(2H), 7,3-8,0(6H), 8,3(1H), 8,4(1H), 8,6(1H), 9,2(1H) und 9,8(1H) ppm.

15

Beispiel 34

2(3(3(N,N-Benzyl-methylaminomethyl)-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

20



25

x 2 HCl

2,0 g (6,0 mMol) der Verbindung aus Beispiel 33, 0,74 g (6,0 mMol) N-Methylbenzylamin, und 0,4 ml (6,0 mMol) Eisessig wurden in 100 ml Ethanol gelöst. Bei Raumtemperatur wurden dann portionsweise 0,38 g (6,0 mMol) Natriumcyanoborhydrid zugefügt und alles bei Raumtemperatur für 16 h gerührt. Anschließend wurde der Ansatz mit wäßriger Natriumhydrogenkarbonat-Lösung verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde chromatographisch an Kieselgel (Fließmittel: Essigester/Methanol = 10/1) gereinigt. Das so erhaltene Produkt wurde in Aceton gelöst und mit isopropanolischer Chlorwasserstoff-Lösung versetzt, wobei das Produkt ausfiel und abgesaugt wurde. Man erhielt 0,98 g des Produktes.

30

35

40

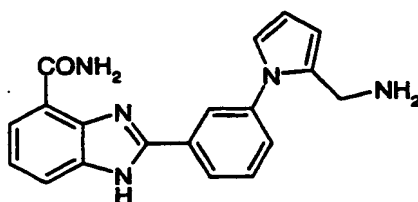
¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 2,6(3H), 4,1-4,5(4H), 6,6(1H), 7,3-8,0(13H), 8,2(1H), 8,6(1H), 9,1(1H) und 10,8(1H) ppm.

45

Beispiel 35

2(3(2-Aminomethyl-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

5



10

1,0 g (2,3 mMol) der Verbindung aus Beispiel 32 wurden in 100 ml Wasser gelöst und mit 0,56 g (23,4 mMol) Lithiumhydroxid, gelöst in 20 ml Wasser, versetzt. Alles wurde für 90 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt und die resultierende wäßrige Phase mit verdünnter Salzsäure vorsichtig neutralisiert. Der auftretende Niederschlag wurde abgesaugt. Man erhielt 0,55 g des Produktes.

15 mittel im Vakuum entfernt und die resultierende wäßrige Phase mit verdünnter Salzsäure vorsichtig neutralisiert. Der auftretende Niederschlag wurde abgesaugt. Man erhielt 0,55 g des Produktes.

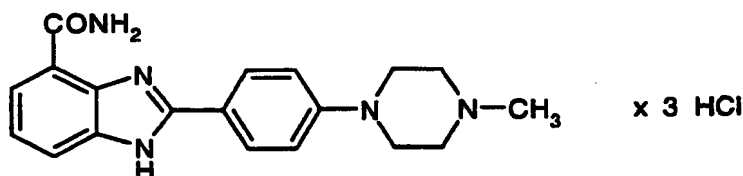
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$). $\delta = 3,8(2\text{H}), 6,2(2\text{H}), 7,0(1\text{H}), 7,35(1\text{H}),$

20 $7,6-8,1(5\text{H}), 8,3(1\text{H}), 9,35(1\text{H})$ und $9,5(1\text{H})$ ppm.

Beispiel 36

2(4(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
x 3 HCl

25



30

0,25 g des Produktes aus Beispiel 31 wurden in 25 ml Essigester/Tetrahydrofuran (4/1) gelöst und tropfenweise mit etherischer Chlorwasserstoffsäure versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde mit Aceton behandelt und abgesaugt. Man erhielt 0,25 g des Produktes.

35 wurde mit Aceton behandelt und abgesaugt. Man erhielt 0,25 g des Produktes.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$). $\delta = 2,75(3\text{H}), 3,1-3,4(4\text{H}), 4,0-4,4(4\text{H}), 7,25(2\text{H}), 7,5(1\text{H}), 7,9-8,1(4\text{H}), 8,3(2\text{H}), 9,0(\text{breit})$ und

40 $11,5(\text{breit})$ ppm.

Beispiel 37

2(4(4-tert-Butyloxypiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

45 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$). $\delta = 1,4(9\text{H}), 3,3(4\text{H}), 3,5(4\text{H}), 7,2(1\text{H}), 7,3(1\text{H}), 7,7(1\text{H}), 7,75(1\text{H}), 7,8(1\text{H}), 8,2(2\text{H}), 9,4(1\text{H})$ und $12,5$ ppm.

Beispiel 38

2(4(Piperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
x 2 HCl

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 3,3(4H), ca. 3,7(4H), 7,3(2H), 7,6(1H),
5 7,9-8,0(3H), 8,3(2H), 8,7(1H) und 9,5(breit) ppm.

Beispiel 39

2(3(2(Aminomethyl)-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid x 2 HCl

10 ¹H-NMR (D₂O). δ = 4,25(2H), 6,4(1H), 6,6(1H), 7,1(1H), 7,4(1H),
7,6(1H), 7,7-7,8(3H), 7,9(1H) und 8,0(1H) ppm.

Beispiel 40

2(4(3-Formylpyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

15 ¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 6,7(1H), 7,3(1H), 7,7-8,0(7H), 8,4(2H),
9,4(1H), 9,8(1H) und 13,5(breit) ppm.

Beispiel 41

2(4(3-(N,N-Benzylmethylaminomethyl)-pyrrol-1-yl)phenyl)-benz-

20 imidazol-4-carbonsäureamid x 2 HCl

MS: m/e = 435 (M⁺).

Beispiel 42

2(4(3-(N,N-Diethylaminomethyl)-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-

25 4-carbonsäureamid x 2 HCl

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 1,3(6H), 3,1(4H), 4,2(2H), 6,6(1H), 7,5(1H),
7,75(1H), 7,8-8,0(6H), 8,5(2H), 9,1(1H) und 10,4(1H) ppm.

Beispiel 43

30 2(4(3-(4-Methylpiperazin-1-ylmethyl)-pyrrol-1-yl)phenyl)-benz-
imidazol-4-carbonsäureamid

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 2,1(3H), 2,2-2,5(8H), 3,35(2H), 6,2(1H),
7,3-8,0(7H), 8,3(2H) und 9,4(breit) ppm.

35 Beispiel 44

2(4(3-(4-Benzylpiperazin-1-ylmethyl)-pyrrol-1-yl)phenyl)-benz-
imidazol-4-carbonsäureamid

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 2,2-2,6(8H), 3,4(2H), 3,5(2H), 6,2(1H),
7,2-8,0(13H), 8,3(2H), 9,4(1H) und 13,4(breit) ppm.

40

Beispiel 45

2(4(3-(Piperidin-1-ylmethyl)-pyrrol-1-yl)phenyl)-benzimidazol-
4-carbonsäureamid

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 1,3-1,6(6H), 2,3(4H), 3,3(2H), 6,2(1H),
45 7,3-8,0(8H), 8,3(2H) und 9,4(breit) ppm.

Beispiel 46

2(4(4-Benzylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
3 x HCl

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 3,2(4H), 4,2(4H), 4,5(2H), 7,2(2H),
5 7,4-8,0(9H), 8,2(2H), 9,0(1H) und 11,8(breit) ppm.

Beispiel 47

2(4(4-Cyclohexylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid

10 ¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 1,1-1,9(10H), 2,7(4H), 3,2(4H), 4,1(1H),
7,1(2H), 7,25(1H), 7,7(2H), 7,8(1H), 8,0(2H), 9,4(1H) und ca. -
13(breit) ppm.

Beispiel 48

15 2(4(4-Ethylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 1,0(3H), 2,4(2H), 2,5(4H), 3,2(4H),
7,0-7,3(3H), 7,6-7,9(2H), 8,0(2H), 9,4(1H) und ca. 13(breit) ppm.

Beispiel 49

20 2(4(4-n-Butylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäure-
amid
¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 0,9(3H), 1,2-1,6(4H), 2,3(2H), 3,2-3,5(8H),
7,1(2H), 7,3(1H), 7,6-7,9(3H), 8,1(2H), 9,5(1H) und 13(breit) ppm.

25 Beispiel 50

2(4(4-Diphenylmethylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid
¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 2,5(4H), 3,2(4H), 4,3(1H), 7,0-7,9(16H),
8,1(2H), 9,4(1H) und ca. 13(breit) ppm.

30

Beispiel 51

2(2-Methyl-4-piperazin-1-yl-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäure-
amid 3 x HCl
MS: m/e = 335(M⁺).

35

Beispiel 52

2(3-Piperazin-1-yl-phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid
3 x HCl
¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 3,2(4H), 3,6(2H), 7,2-7,6(3H), 7,7-8,0(4H),
40 8,9(breit) und 9,5(breit) ppm.

Beispiel 53

2(4(4-Isopropylpiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäure-
amid
45 ¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 1,0(6H), 2,7(4H), 2,8(1H), 3,3(4H), 7,1(2H),
7,2(1H), 7,5-7,9(3H), 8,05(2H), 9,4(1H) und 13(breit) ppm.

Beispiel 54

2(4(4-tert-Butyloxycarbonylhomopiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 1,1-1,3(9H), 1,9(2H), 3,1-3,9(8H), 6,9(2H),
5 7,2(1H), 7,7-7,9(3H), 8,0(2H), 9,5(1H) und ca. 13(breit) ppm.

Beispiel 55

2(4(Homopiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 2,1(2H), 3,1(2H), 3,2(2H), 3,7(2H), 3,9(2H),
10 7,0(2H), 7,5(1H), 7,8-8,0(3H), 8,2(2H), 8,7(breit) und 9,3(breit) ppm.

Beispiel 56

2(4(4-(Piperidin-1-yl)piperidin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-

15 carbonsäureamid

¹H-NMR (D₆-DMSO). δ = 1,7-1,9(8H), 2,2(2H), 2,8-2,9(3H), 3,3(4H),
4,1(2H), 7,1(2H), 7,3(1H), 7,7(1H), 7,75(1H), 7,8(1H), 8,1(2H),
9,4(1H) und 13,2(breit) ppm.

20 Beispiel 57

2(4(3-Amino-pyrroldin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureamid

x 2 HCl

MS: m/e = 321 (M⁺).

25 Beispiel 58

2(4(4-Benzyl-homopiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid

Beispiel 59

30 2(4(4-Methyl-homopiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid

Beispiel 60

35 2(4(4-Ethyl-homopiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid

Beispiel 61

40 2(4(4-Isopropyl-homopiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid

Beispiel 62

2(4(4-Butyl-homopiperazin-1-yl)phenyl)-benzimidazol-4-carbon-
säureamid

Beispiel 63

Synthese von 2-Phenylbenzimidazol-4-carboxamid

a) 2,3-Diamino-benzoesäureamid x 2 Hydrochlorid

5

Eine Lösung von 200 g (1,11 mol) 2,3-Diaminobenzoessäureethyl-
ester in 1500 ml 1-Butanol wurde bei Raumtemperatur vor-
sichtig mit 400 ml Hydrazinhydrat versetzt. Die Mischung
wurde 15 Stunden auf 100°C erwärmt. Anschließend wurde der
Ansatz auf ein Drittel des Volumens eingeeengt. Diese Lösung
wurde langsam zu einer Suspension von ca. 200 g Raney-Nickel
in 500 ml Wasser und 1000 ml Dimethylformamid getropft. Die
Mischung wurde 2 Stunden auf 100°C erwärmt. Nach Abkühlen
auf 10°C wurde der Katalysator abgetrennt und das Filtrat
im Vakuum eingeeengt. Das so erhaltene Öl wurde in 500 ml
Methanol gelöst und mit Diethylether versetzt. Der Nieder-
schlag wurde abgetrennt und das Filtrat erneut eingeeengt.
Eine Lösung des erhaltenen Öls in Methanol wurde unter
Rückfluß mit Chlorwasserstoff/iso-Propanol versetzt. Der
beim Abkühlen ausfallende Niederschlag wurde abgesaugt, mit
Diethylether aufgeschlämmt und erneut abgesaugt. Man erhielt
172,2 g des Produktes.

b) 2-Phenylbenzimidazol-4-carboxamid

25

Zu einer Lösung von 0,84 g (15 mmol) Kaliumhydroxidpulver in
100 ml Ethanol wurden bei Raumtemperatur 1,68 g (7,5 mmol)
des Produktes aus 1b zugegeben. Nach 5 Minuten wurden 1,35 g
(22,5 mmol) Eisessig zugegeben, und innerhalb von 30 Minuten
wurde eine Lösung von 1 g (9,38 mmol) Benzaldehyd in 20 ml
Ethanol zugetropft. Anschließend wurde eine Lösung von 2,59 g
(12,97 mmol) Kupfer-II-acetat in 20 ml dest. Wasser zügig
zugetropft. Die Mischung wurde 2 Stunden unter Rückfluß er-
hitzt. Der Ansatz wurde auf Wasser gegeben, mit Konzentrier-
ter Ammoniaklösung alkalisch gestellt und mit Ethylacetat
extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen
und unter Zusatz von Aktivkohle über Magnesiumsulfat ge-
trocknet und im Vakuum eingeeengt. Der harzige Rückstand wurde
mit Diethylether verrieben, das abgetrennte Kristallisat
wurde mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet.
Es wurden 1,5 g des Produktes erhalten.

45

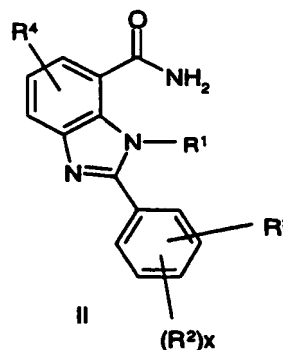
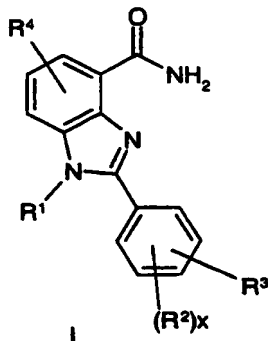
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I oder II

5

10

15



worin

20

R^1 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR^{11} oder eine Gruppe R^5 tragen kann, wobei R^{11} Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet, und

25

30

R^2 Wasserstoff, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, $NHCOR^{21}$, $NR^{22}R^{23}$ OH, O- C_1 - C_4 -Alkyl, O- C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl, NH_2 , Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit maximal zwei Resten R^{24} substituiert sein können, und R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten und R^{23} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl oder Phenyl bedeuten, und R^{24} OH, C_1 - C_6 -Alkyl, O- C_1 - C_4 -Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, NH_2 , und

x 0, 1 und 2 sein kann und

35

R^3 $-D-(F^1)_p-(E)_q-(F^2)_r-G$ bedeutet, wobei p , q und r nicht gleichzeitig 0 sein können, oder $-E-(D)_u-(F^2)_s-(G)_v$, wobei der Rest E noch mit einem oder zwei Resten A substituiert sein kann, oder R^3 gleich B ist und

40

R^4 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, OH, Nitro, CF_3 , CN, $NR^{41}R^{42}$, $NH-CO-R^{43}$, O- C_1 - C_4 -Alkyl, wobei

45

R^{41} und R^{42} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_4 -Alkyl bedeuten und

R^{43} Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

D S und O

5 E Phenyl, Imidazol, Pyrrol, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Piperazin, Pyrazin, Furan, Thiazol, Isoxazol, Pyrrolidin, Piperidin, Trihydroazepin und

10 F¹ eine Kette aus 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wobei ein Kohlenstoffatom der Kette noch eine OH oder O-C₁-C₄-Alkyl-Gruppe tragen kann und

F² eine Kette aus 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, wobei ein Kohlenstoffatom der Kette noch eine OH oder O-C₁-C₄-Alkyl-Gruppe tragen kann und

15 p 0 und 1 bedeuten kann und

q 0, und 1 sein kann, und

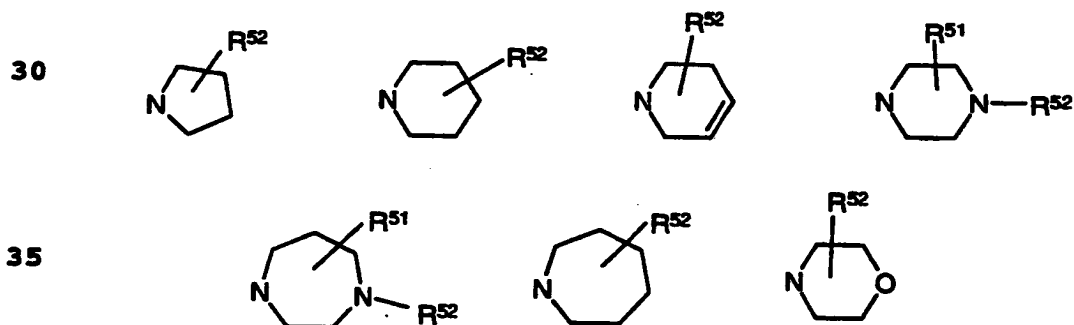
20 r 0 und 1 sein kann und

s 0 und 1 sein kann und

u 0 und 1 sein kann und

25 v 0 und 1 sein kann

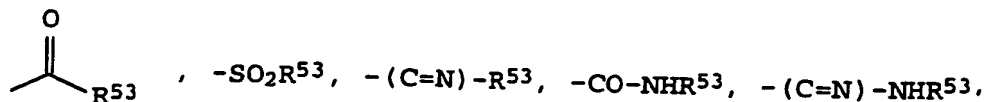
G NR⁵¹R⁵² und



sein kann und

40 R⁵¹ Wasserstoff und verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, (CH₂)_t-K bedeutet und

45 R⁵² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Phenyl,



5

worin

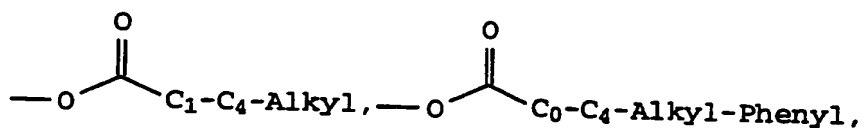
10

15

20

R^{53} verzweigtes oder unverzweigtes $\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ -Alkyl, Phenyl, verzweigtes oder unverzweigtes C_1-C_4 -Alkyl-Phenyl, wobei bei R^{52} und R^{53} unabhängig voneinander ein Wasserstoff des C_1-C_6 -Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, $\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Tetrahydronaphthyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cycloheptyl, Naphthyl und Phenyl, wobei die Carbocyclen der Reste R^{52} und R^{53} unabhängig voneinander noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen können: verzweigtes oder unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, verzweigtes oder unverzweigtes $\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl, OH, F, Cl, Br, J, CF_3 , NO_2 , NH_2 , CN, COOH, COOC_1-C_4 -Alkyl, C_1-C_4 -Alkyl-amino, CCl_3 , C_1-C_4 -Dialkylamino, $\text{SO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl, SO_2 Phenyl, CONH_2 , $\text{CONH}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl, CONHPhenyl , $\text{CONH}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl-Phenyl, $\text{NHSO}_2-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl, NHSO_2 Phenyl, $\text{S}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl,

25



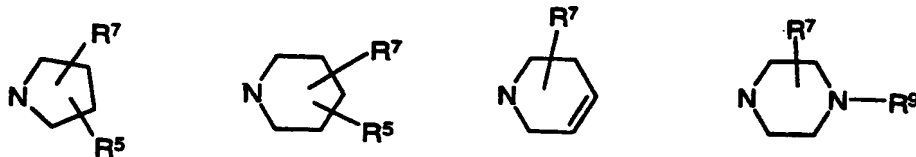
30

CHO, $\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl, $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl-Phenyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{SO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl, $-\text{SO}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl-Phenyl, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_4$ -Alkyl

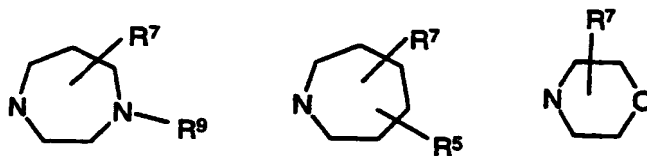
und zwei Reste eine Brücke $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1,2}-\text{O}-$ bilden, bedeuten kann,

B

35



40



sein kann und

45

A Wasserstoff, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, OH, $\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Phenyl}$, NH_2 , verzweigtes und unverzweigtes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, CN, NH-CO-R^{33} , wobei R^{33} Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ oder Phenyl bedeutet, sein kann und

R^{31} Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $(\text{CH}_2)_t\text{-K}$ und

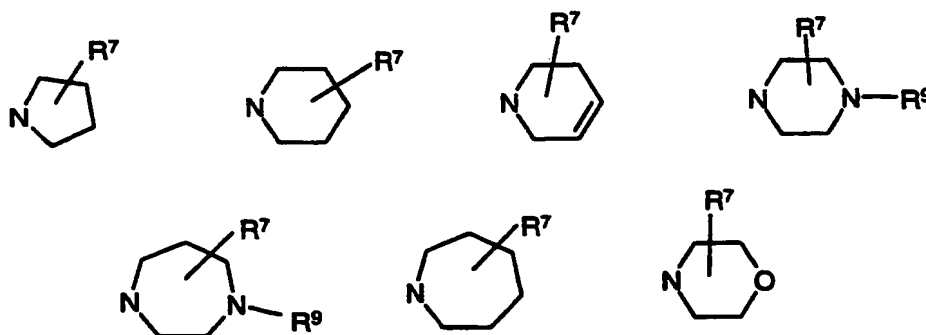
R^{32} Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $-\text{CO-R}^8$, $\text{SO}_2\text{-R}^8$, $-(\text{C=N})\text{-R}^8$, $-\text{CONHR}^8$, $-\text{CO-O-R}^8$ und $-(\text{C=N})\text{-NHR}^8$ und

R^{33} Wasserstoff und $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$ und

t 0, 1, 2, 3, 4 und

K Phenyl, der noch maximal zwei Reste R tragen kann, $\text{NR}^{k1}\text{R}^{k2}$ (mit R^{k1} bzw. R^{k2} mit den gleiche Bedeutungen wie R^{41} bzw. R^{42}), $\text{NH-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Phenyl}$, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Trihydroazepin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ substituiert sein kann, und

R^5 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, NR^7R^9 und



bedeuten kann und

R^7 Wasserstoff, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Phenyl}$, Phenyl, wobei die Ringe noch mit bis zu zwei Resten R^{71} substituiert sein können, und

R^{71} OH, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, NH_2 , und

- 5 R^8 Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl, Phenyl, C_1-C_4 -Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R^{81} substituiert sein kann, und
- 10 R^{81} OH, C_1-C_6 -Alkyl, O- C_1-C_4 -Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, NH_2 , und
- 15 R^9 Wasserstoff, $COCH_3$, CO-O- C_1-C_4 -Alkyl, $COCF_3$, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, wobei ein oder zwei Wasserstoffe des C_1-C_6 -Alkylrests durch jeweils einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O- C_1-C_4 -Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Jod, Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, Nitro, Amino, C_1-C_4 -Alkylamino, C_1-C_4 -Dialkylamino, OH, O- C_1-C_4 -Alkyl, CN, CF_3 , $SO_2-C_1-C_4$ -Alkyl, bedeuten kann, und
- 20 sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs und pharmakologisch verträglichen Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I oder II nach Anspruch 1, worin

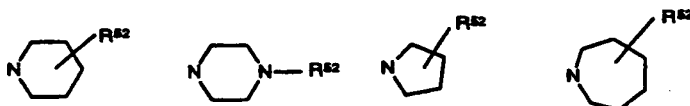
- 25 R^1 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR^{11} oder eine Gruppe R^5 tragen kann, wobei
- 30 R^{11} Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl bedeutet, und
- R^2 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, Nitro, CF_3 , CN, $NR^{21}R^{22}$, $NH-CO-R^{23}$, OR^{21} , wobei
- 35 R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl bedeuten und
- R^{23} Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl oder Phenyl bedeuten, und
- 40 R^3 $-O-(CH_2)_o-(CHR^{31})_m-(CH_2)_n-R^5$, wobei
- R^{31} Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl, OH und O- C_1-C_4 -Alkyl, m, o unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeutet, und
- 45 n 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, und

R⁴ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Chlor, Brom Fluor, Nitro, Cyano, NR⁴¹R⁴², NH-CO-R⁴³, OR⁴¹, wobei

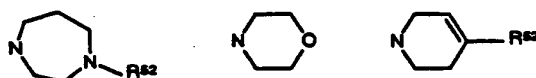
5 R⁴¹ und R⁴² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und

R⁴³ C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

10 R⁵ NR⁵¹R⁵² oder einen der folgenden Reste



15



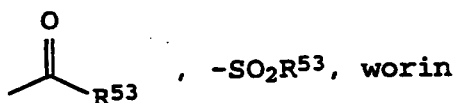
bedeutet, wobei

20

R⁵¹ Wasserstoff und verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl bedeutet und

25

R⁵² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Phenyl,



30

R⁵³ verzweigtes oder unverzweigtes O-C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei bei R⁵² und R⁵³ unabhängig voneinander ein Wasserstoff des C₁-C₆-Alkylrests durch einen der folgenden

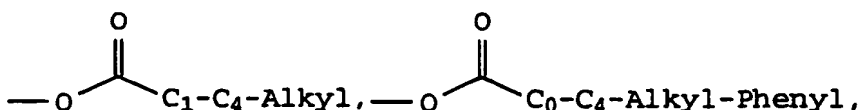
35

Reste substituiert sein kann: OH, O-C₁-C₄-Alkyl, Cyclohexyl, Cyclopentyl, Tetrahydronaphthyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cycloheptyl, Naphthyl und Phenyl, wobei die Carbocyclen der Reste R⁵² und R⁵³ unabhängig voneinander noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen

40

können: verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, verzweigtes oder unverzweigtes O-C₁-C₄-Alkyl, OH, F, Cl, Br, J, CF₃, NO₂, NH₂, CN, COOH, COOC₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-amino, CCl₃, C₁-C₄-Dialkylamino, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, SO₂Phenyl, CONH₂, CONH-C₁-C₄-Alkyl, CONHPhenyl, CONH-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, NHSO₂-C₁-C₄-Alkyl, NHSO₂Phenyl, S-C₁-C₄-Alkyl,

45



- 5 CHO, $\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$, $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}-\text{Phenyl}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$,
 $-\text{SO}-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$, $-\text{SO}-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}-\text{Phenyl}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$
 $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$
 und zwei Reste eine Brücke $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1,2}-\text{O}-$ bilden,
 bedeuten kann,

10

sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und
 diastereomeren Formen, deren Prodrugs, sowie mögliche
 physiologisch verträgliche Salze.

- 15 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I oder II nach Anspruch
 1,
 worin

- 20 R^1 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl}$,
 wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR^{11} oder eine
 Gruppe R^5 tragen kann, wobei

R^{11} Wasserstoff oder $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$ bedeutet, und

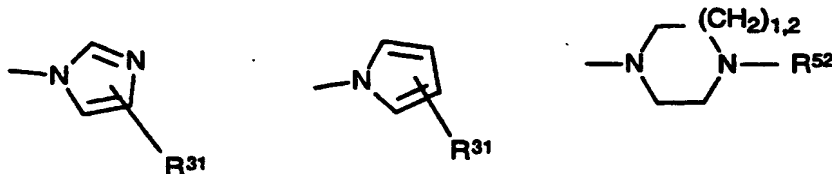
- 25 R^2 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und un-
 verzweigtes $\text{C}_1-\text{C}_6-\text{Alkyl}$, Nitro, CF_3 , CN, $\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $\text{NH}-\text{CO}-$
 R^{23} , OR^{21} , wobei

- 30 R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander Wasserstoff oder
 $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$ bedeuten und

R^{23} Wasserstoff, $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$ oder Phenyl bedeuten, und

R^3

35



40

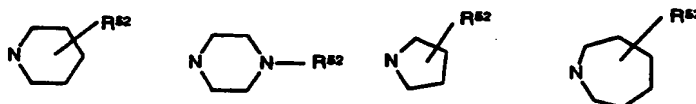
und

- 45 R^{31} Wasserstoff, CHO und $-(\text{CH}_2)_0-(\text{CHR}^{32})_m-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^5$, wobei
 R^{32} Wasserstoff, $\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$, OH und $\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$,
 m, n unabhängig voneinander 0, 1 oder 2 bedeutet und
 n 1, 2, 3 oder 4 bedeutet, und

R⁴ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, -Chlor, Brom, Fluor, Nitro, Cyano, NR⁴¹R⁴², NH-CO-R⁴³, OR⁴¹, wobei

5 R⁴¹ und R⁴² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und
R⁴³ C₁-C₄-Alkyl oder Phenyl bedeuten, und

10 R⁵ NR⁵¹R⁵² oder einen der folgenden Reste



wobei

20 R⁵¹ Wasserstoff und verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl bedeutet und

25 R⁵² Wasserstoff, COCH₃, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, COCF₃, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C₁-C₆-Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch
30 einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, CN, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, bedeuten kann,

35 sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, deren Prodrugs, sowie mögliche physiologisch verträgliche Salze.

40 4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R² in 3-Position und R³ in 4-Position oder R² in 4-Position und R³ in 3-Position zum Benzimidazolring steht.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R¹ und R⁴ Wasserstoff bedeuten.

6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei

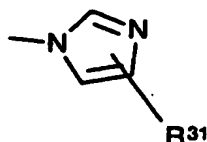
R² Wasserstoff, verzweigtes oder unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, Nitro, CN, NH₂, O-C₁-C₄-Alkyl bedeutet.

5

7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 oder 3 bis 6, wobei

(i) für R³ gleich

10



15

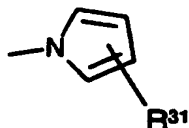
R³¹ Wasserstoff oder -(CH₂)_p-R⁵ bedeutet, wobei
p 1 oder 2 bedeutet und

R⁵² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C₁-C₆-Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, CN, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, bedeuten kann.

20

(ii) für R³ gleich

25



R³¹ Wasserstoff oder -(CH₂)_p-R⁵ bedeutet, wobei
p 1 oder 2 bedeutet und

R⁵² Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, wobei ein Wasserstoff des C₁-C₆-Alkylrests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, C₁-C₄-Dialkylamino, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, CN, SO₂-C₁-C₄-Alkyl, bedeuten kann.

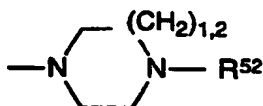
30

35

40

45

und (iii) für R^3 gleich



- 5
- wobei R^{52} Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl bedeutet, wobei ein Wasserstoff des C_1 - C_6 -Alkyl-rests durch einen der folgenden Reste substituiert sein kann: OH, O - C_1 - C_4 -Alkyl und Phenyl und der Phenyl-Ring noch
- 10 einen oder zwei der folgenden Reste tragen kann: Chlor, Brom, Fluor, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_4 -Alkyl, Nitro, Amino, C_1 - C_4 -Alkylamino, C_1 - C_4 -Dialkylamino, OH, O - C_1 - C_4 -Alkyl, CN, SO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl, bedeuten kann.
- 15 8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 4 bis 6, wobei R^3 $-O-(CH_2)_p-R^5$ mit p gleich 2, 3 oder 4 bedeutet.
9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1, 2 oder 4 bis 7, wobei R^5 einen 6-gliedrigen Ring und R^{52} einen gegebenenfalls
- 20 substituierten Phenylring bedeutet.
10. Arzneimittel, enthaltend neben den üblichen Träger und Hilfsstoffen eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 9.
- 25 11. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krankheiten, bei denen pathologisch erhöhte Aktivitäten von PARP auftreten.
- 30 12. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.
- 35 13. Verwendung nach Anspruch 11 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.
14. Verwendung nach Anspruch 11 zur Behandlung des Schlaganfalls und des Schädel-Hirntraumas.
- 40 15. Verwendung nach Anspruch 11 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-Krankheit.

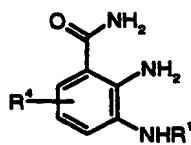
16. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.
- 5 17. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und
10 partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lope, und komplex-partiellen Anfällen.
18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Schädigungen, die durch
15 medikamentöse Therapie verursacht werden, wie zum Beispiel während der Cyclosporin-Therapie, und zur Behandlung während und nach Nierentransplantationen.
19. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien.
20
20. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikro-
25 infarkten wie zum Beispiel während und nach Herzklappen-ersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen.
21. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer
30 Revascularisation kritischer verengter Koronararterien wie zum Beispiel bei PTCA und Bypass-Operationen oder kritisch verengter peripherer Arterien, insbesondere Beinarterien.
22. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des akuten
35 Myocardinfarktes und von Schädigungen während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer Lyse.
23. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.
40
24. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Sepsis des
45 Multiorganversagens wie zum Beispiel während des septischen Schocks und des "acute respiratory distress-syndroms".

25. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis.

5

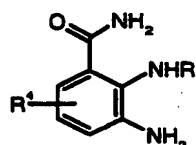
26. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

10 27. Verbindungen der Formel XX oder XXI



15

XX



XXI

worin

20 R, R^1 und R^2 die in den vorherigen Ansprüchen genannten Bedeutungen haben,

sowie ihre Salze.

25 28. Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel XX oder XXI sowie deren Salze, wobei 2-Halogeno-3-nitro-benzoesäureester mit einem geeigneten Diamin in einem polaren Lösungsmittel in Gegenwart einer Base umgesetzt werden und anschließend die Nitrogruppe mit Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Katalysators hydriert wird.

30

29. Verwendung von Verbindungen der Formel XX oder XXI in der Synthese von PARP-Inhibitoren.

35 30. In vitro Nachweisverfahren für PARP-Inhibitoren, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) ein ungeträgertes oder geträgertes Poly-ADP-ribosylierbares Target mit einem Reaktionsgemisch inkubiert, umfassend

40

a1) ein PARP,

a2) einen PARP-Aktivator; und

a3) einen PARP-Inhibitor oder einen Analyten, in welchem man wenigstens einen PARP-Inhibitor vermutet;

b) die Poly-ADP-Ribosylierungsreaktion durchführt; und

45

c) die Poly-ADP-Ribosylierung des Target qualitativ oder quantitativ mit einem Anti-Poly-(ADP-ribose)-Antikörper bestimmt.

31. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß man PARP mit dem PARP-Aktivator und dem PARP-Inhibitor oder einen Analyten, in welchem man wenigstens einen PARP-Inhibitor vermutet, vorinkubiert, bevor man die Poly-ADP-Ribosylierungsreaktion durchführt.
32. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 oder 24, dadurch gekennzeichnet, daß das Poly-ADP-ribosylierbare Target ein Histon-Protein ist.
33. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß der PARP-Aktivator aktivierte DNA ist.
34. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß man die Poly-ADP-Ribosylierungsreaktion durch Zugabe von NAD⁺ startet.
35. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß das nichtgeträgerte Target mit einem Akzeptor-Fluorophor markiert ist.
36. Verfahren nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, daß man die Poly-ADP-Ribosylierung des nicht geträgerten Target mit Anti-Poly-(ADP-ribose)-Antikörper bestimmt, der mit einem Donor-Fluorophor markiert ist, das zur Energieübertragung auf das Akzeptor-Fluorophor befähigt ist.
37. Verfahren nach einem der Ansprüche 28 und 29, dadurch gekennzeichnet, daß das Target biotinyliertes Histon ist und das Akzeptor-Fluorophor über Avidin oder Streptavidin daran gekoppelt ist.
38. Verfahren nach einem der Ansprüche 29 und 30, dadurch gekennzeichnet, daß der Anti-Poly-(ADP-ribose)-Antikörper ein Europium-Kryptat als Donor-Fluorophor trägt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/08169

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D235/18 C07D403/10 A61K31/4184 C07C237/30 G01N33/573

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K C07C G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97 04771 A (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURES LTD) 13 February 1997 (1997-02-13) cited in the application claims	1-26
X	GILCHRIST T L: "CYCLISATION OF ORTHO-SUBSTITUTED N-ARYLBENZIMIDOYL NITRENES. PART 2.1 PREFERENTIAL CYCLISATIONS AT AN ORTHO-POSITION BEARING A METHOXYCARBONYL GROUP" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1,6B,CHEMICAL SOCIETY. LETCWORTH, 1 January 1979 (1979-01-01), pages 2303-2307, XP000605168 ISSN: 0300-922X cited in the application the whole document	1-26

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 February 2000

Date of mailing of the international search report

23/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5016 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Henry, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/08169

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 209 707 A (DR KARLTHOMAE GMBH) 28 January 1987 (1987-01-28) claims & DE 35 22 230 A cited in the application	1, 10
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 125, no. 15, 7 October 1996 (1996-10-07) Columbus, Ohio, US; abstract no. 189126j, ROGER J. GRIFFIN ET AL: "Resistance modifying agents.3. Novel benzimidazole and quinnazolinone inhibitors of the DNA repair enzyme poly(ADP-ribose)polymerase" page 521; XP002128895 abstract & PHARM. SCI., vol. 2, no. 1, 1996, pages 43-47,	1, 10-26
X	DE 22 48 596 A (LOEVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONAKTIESELKAB) 12 April 1973 (1973-04-12) page 13; claims; example 1H	27
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 74, no. 9, 1 March 1971 (1971-03-01) Columbus, Ohio, US; abstract no. 42311k, YOSHUKU OHKURA ET AL: "Organic analysis. LXXII. Mechanism of the color reaction between m-dinitrobenzene and alkali cyanide. II. Color reactions products of 2,4-dinitroaniline with potassium cyanide" page 347; XP002128896 abstract & CHEM. PHARM. BULL., vol. 18, no. 11, 1970, pages 2164-2168,	27
A	FR 2 707 011 A (PASTEUR SANOFI DIAGNOSTICS) 30 December 1994 (1994-12-30) claims	28-38
A	EP 0 719 765 A (MITSUI TOATSU CHEMICALS) 3 July 1996 (1996-07-03) claims	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/08169

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9704771 A	13-02-1997	AU 6624096 A	26-02-1997
		CA 2225465 A	13-02-1997
		CN 1195985 A	14-10-1998
		CZ 9800303 A	17-06-1998
		EP 0841924 A	20-05-1998
		HU 9901092 A	28-07-1999
		JP 11510154 T	07-09-1999
		NO 980414 A	02-04-1998
		PL 324869 A	22-06-1998
		SK 13598 A	03-06-1998
EP 0209707 A	28-01-1987	DE 3522230 A	02-01-1987
		AU 5893286 A	24-12-1986
		DK 290986 A	22-12-1986
		ES 556338 A	01-12-1987
		ES 557240 A	16-05-1987
		ES 557241 A	16-05-1987
		FI 862623 A	22-12-1986
		GR 861583 A	21-10-1986
		HU 42452 A	28-07-1987
		JP 62000471 A	06-01-1987
		NO 862477 A	22-12-1986
		PT 82789 A, B	01-07-1986
		ZA 8604602 A	24-02-1988
DE 2248596 A	12-04-1973	GB 1380065 A	08-01-1975
		AU 466298 B	23-10-1975
		AU 4703172 A	11-04-1974
		BE 789679 A	04-04-1973
		CA 1002964 A	04-01-1977
		FR 2158208 A	15-06-1973
		IE 37392 B	20-07-1977
		JP 48044229 A	26-06-1973
		LU 66227 A	23-01-1973
		NL 7213059 A	09-04-1973
		SE 400551 B	03-04-1978
		US 3864385 A	04-02-1975
		ZA 7206390 A	27-06-1975
FR 2707011 A	30-12-1994	NONE	
EP 0719765 A	03-07-1996	JP 8231514 A	10-09-1996
		US 5821258 A	13-10-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. nation. Aktenzeichen

PCT/EP 99/08169

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D235/18 C07D403/10 A61K31/4184 C07C237/30 G01N33/573

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K C07C G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 04771 A (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURES LTD) 13. Februar 1997 (1997-02-13) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-26
X	GILCHRIST T L: "CYCLISATION OF ORTHO-SUBSTITUTED N-ARYLBENZIMIDOYL NITRENES. PART 2.1 PREFERENTIAL CYCLISATIONS AT AN ORTHO-POSITION BEARING A METHOXYCARBONYL GROUP" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1,GB,CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH,1. Januar 1979 (1979-01-01), Seiten 2303-2307, XP000605168 ISSN: 0300-922X in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-26

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderschaftlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderschaftlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Februar 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

23/02/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 051 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Henry, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter. Analyse Abkürzungen

PCT/EP 99/08169

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 209 707 A (DR KARLTHOMAE GMBH) 28. Januar 1987 (1987-01-28) Ansprüche & DE 35 22 230 A in der Anmeldung erwähnt	1,10
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 125, no. 15, 7. Oktober 1996 (1996-10-07) Columbus, Ohio, US; abstract no. 189126j, ROGER J. GRIFFIN ET AL: "Resistance modifying agents.3. Novel benzimidazole and quinnazolinone inhibitors of the DNA repair enzyme poly(ADP-ribose)polymerase" Seite 521; XP002128895 Zusammenfassung & PHARM. SCI., Bd. 2, Nr. 1, 1996, Seiten 43-47,	1,10-26
X	DE 22 48 596 A (LOEVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONAKTIESELKAB) 12. April 1973 (1973-04-12) Seite 13; Ansprüche; Beispiel 1H	27
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 74, no. 9, 1. März 1971 (1971-03-01) Columbus, Ohio, US; abstract no. 42311k, YOSHUKU OHKURA ET AL: "Organic analysis. LXXII. Mechanism of the color reaction between m-dinitrobenzene and alkali cyanide. II.Color reactions products of 2,4-dinitroaniline with potassium cyanide" Seite 347; XP002128896 Zusammenfassung & CHEM. PHARM. BULL., Bd. 18, Nr. 11, 1970, Seiten 2164-2168,	27
A	FR 2 707 011 A (PASTEUR SANOFI DIAGNOSTICS) 30. Dezember 1994 (1994-12-30) Ansprüche	28-38
A	EP 0 719 765 A (MITSUI TOATSU CHEMICALS) 3. Juli 1996 (1996-07-03) Ansprüche	1-26

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 99/08169

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9704771 A	13-02-1997	AU 6624096 A	26-02-1997
		CA 2225465 A	13-02-1997
		CN 1195985 A	14-10-1998
		CZ 9800303 A	17-06-1998
		EP 0841924 A	20-05-1998
		HU 9901092 A	28-07-1999
		JP 11510154 T	07-09-1999
		NO 980414 A	02-04-1998
		PL 324869 A	22-06-1998
		SK 13598 A	03-06-1998
EP 0209707 A	28-01-1987	DE 3522230 A	02-01-1987
		AU 5893286 A	24-12-1986
		DK 290986 A	22-12-1986
		ES 556338 A	01-12-1987
		ES 557240 A	16-05-1987
		ES 557241 A	16-05-1987
		FI 862623 A	22-12-1986
		GR 861583 A	21-10-1986
		HU 42452 A	28-07-1987
		JP 62000471 A	06-01-1987
		NO 862477 A	22-12-1986
		PT 82789 A,B	01-07-1986
		ZA 8604602 A	24-02-1988
DE 2248596 A	12-04-1973	GB 1380065 A	08-01-1975
		AU 466298 B	23-10-1975
		AU 4703172 A	11-04-1974
		BE 789679 A	04-04-1973
		CA 1002964 A	04-01-1977
		FR 2158208 A	15-06-1973
		IE 37392 B	20-07-1977
		JP 48044229 A	26-06-1973
		LU 66227 A	23-01-1973
		NL 7213059 A	09-04-1973
		SE 400551 B	03-04-1978
		US 3864385 A	04-02-1975
		ZA 7206390 A	27-06-1975
FR 2707011 A	30-12-1994	KEINE	
EP 0719765 A	03-07-1996	JP 8231514 A	10-09-1996
		US 5821258 A	13-10-1998

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 0050/049500	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/ 08169	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/10/1999	(Früheste) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 03/11/1998
Anmelder BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

a. Hinsichtlich der Sprache ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.

b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.

☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.

☐ bei der Behörde nachträglich in computerisierter Form eingereicht worden ist.

☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.

☐ Die Erklärung, daß die in computerisierter Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. ☐ Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen (siehe Feld I).

3. ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.

☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. —

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen

☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.

☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☐ keine der Abb.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

P 99/08169

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGS-GENSTANDES

IPK 7 C07D235/18 C07D403/10 A61K31/4184 C07C237/30 G01N33/573

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K C07C G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97 04771 A (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURES LTD) 13. Februar 1997 (1997-02-13) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche	1-26
X	GILCHRIST T L: "CYCLISATION OF ORTHO-SUBSTITUTED N-ARYLBENZIMIDOYL NITRENES. PART 2.1 PREFERENTIAL CYCLISATIONS AT AN ORTHO-POSITION BEARING A METHOXYCARBONYL GROUP" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 1, GB, CHEMICAL SOCIETY, LETCHWORTH, 1. Januar 1979 (1979-01-01), Seiten 2303-2307, XP000605168 ISSN: 0300-922X in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-26

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Februar 2000

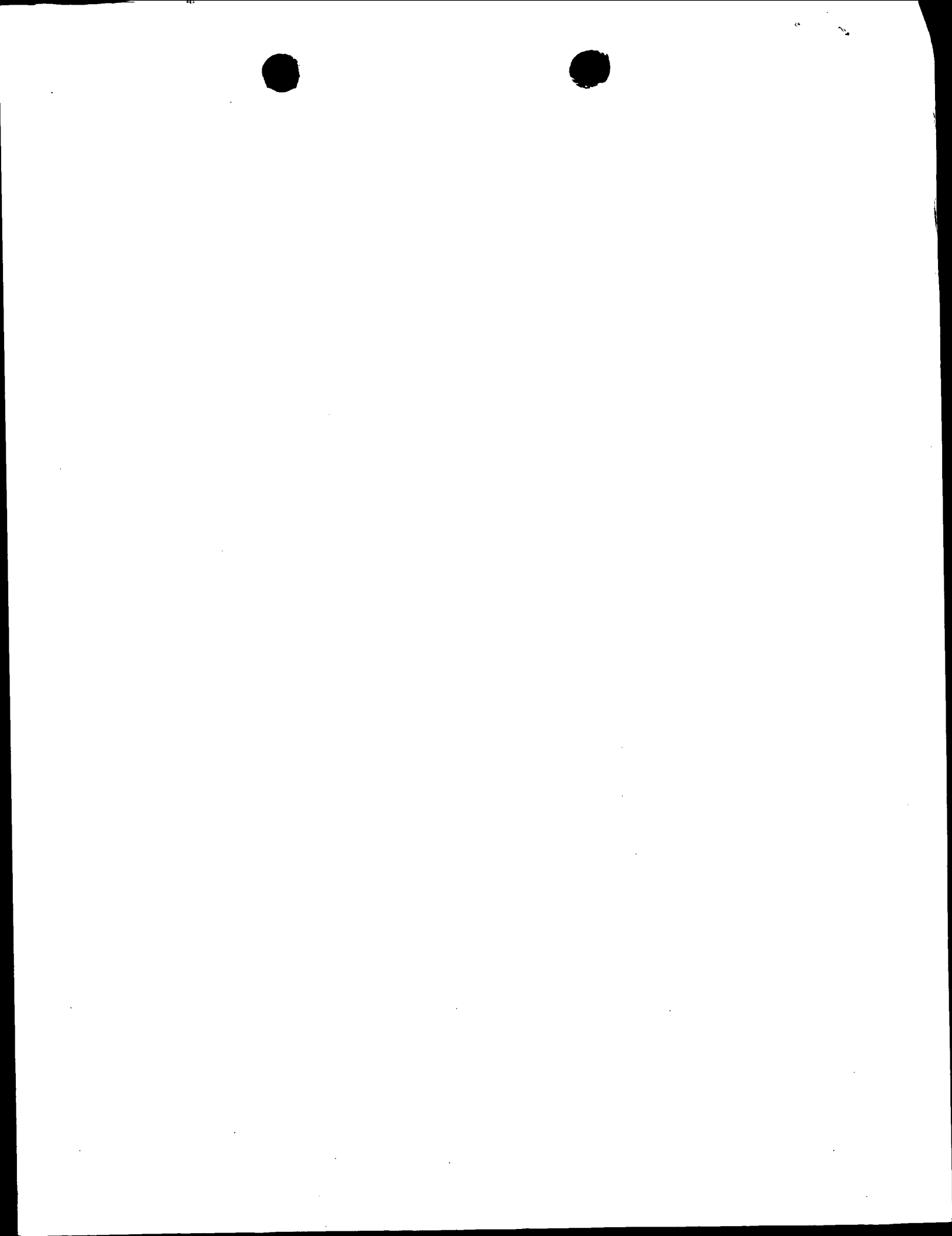
Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

23/02/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Henry, J



C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 209 707 A (DR KARLTHOMAE GMBH) 28. Januar 1987 (1987-01-28) Ansprüche & DE 35 22 230 A in der Anmeldung erwähnt	1, 10
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 125, no. 15, 7. Oktober 1996 (1996-10-07) Columbus, Ohio, US; abstract no. 189126j, ROGER J. GRIFFIN ET AL: "Resistance modifying agents.3. Novel benzimidazole and quinnazolinone inhibitors of the DNA repair enzyme poly(ADP-ribose)polymerase" Seite 521; XP002128895 Zusammenfassung & PHARM. SCI., Bd. 2, Nr. 1, 1996, Seiten 43-47,	1, 10-26
X	DE 22 48 596 A (LOEVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONAKTIESELKAB) 12. April 1973 (1973-04-12) Seite 13; Ansprüche; Beispiel 1H	27
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 74, no. 9, 1. März 1971 (1971-03-01) Columbus, Ohio, US; abstract no. 42311k, YOSHUKU OHKURA ET AL: "Organic analysis. LXXII. Mechanism of the color reaction between m-dinitrobenzene and alkali cyanide. II. Color reactions products of 2,4-dinitroaniline with potassium cyanide" Seite 347; XP002128896 Zusammenfassung & CHEM. PHARM. BULL., Bd. 18, Nr. 11, 1970, Seiten 2164-2168,	27
A	FR 2 707 011 A (PASTEUR SANOFI DIAGNOSTICS) 30. Dezember 1994 (1994-12-30) Ansprüche	28-38
A	EP 0 719 765 A (MITSUI TOATSU CHEMICALS) 3. Juli 1996 (1996-07-03) Ansprüche	1-26



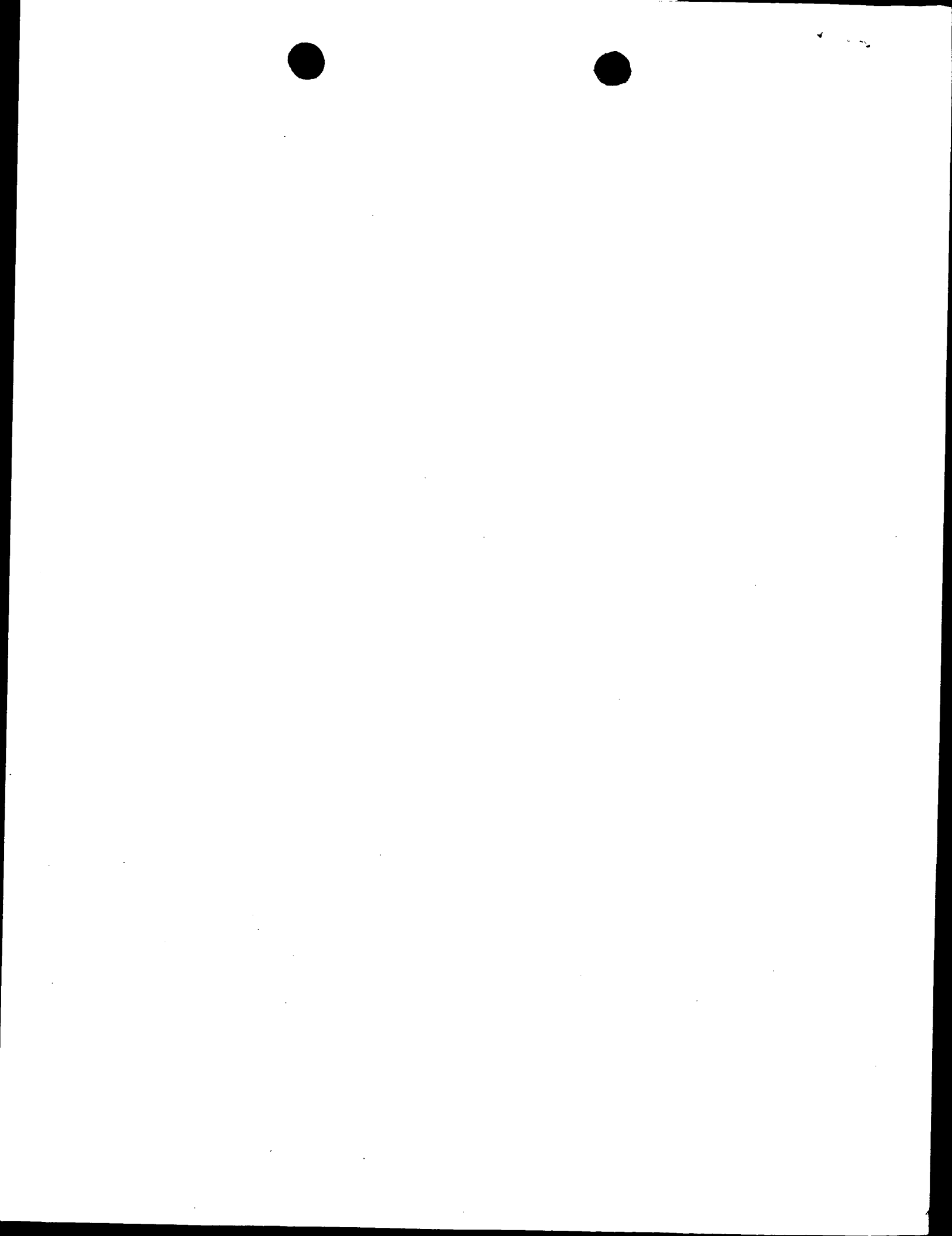
INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

P 99/08169

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9704771	A	13-02-1997	AU 6624096 A CA 2225465 A CN 1195985 A CZ 9800303 A EP 0841924 A HU 9901092 A JP 11510154 T NO 980414 A PL 324869 A SK 13598 A	26-02-1997 13-02-1997 14-10-1998 17-06-1998 20-05-1998 28-07-1999 07-09-1999 02-04-1998 22-06-1998 03-06-1998
EP 0209707	A	28-01-1987	DE 3522230 A AU 5893286 A DK 290986 A ES 556338 A ES 557240 A ES 557241 A FI 862623 A GR 861583 A HU 42452 A JP 62000471 A NO 862477 A PT 82789 A,B ZA 8604602 A	02-01-1987 24-12-1986 22-12-1986 01-12-1987 16-05-1987 16-05-1987 22-12-1986 21-10-1986 28-07-1987 06-01-1987 22-12-1986 01-07-1986 24-02-1988
DE 2248596	A	12-04-1973	GB 1380065 A AU 466298 B AU 4703172 A BE 789679 A CA 1002964 A FR 2158208 A IE 37392 B JP 48044229 A LU 66227 A NL 7213059 A SE 400551 B US 3864385 A ZA 7206390 A	08-01-1975 23-10-1975 11-04-1974 04-04-1973 04-01-1977 15-06-1973 20-07-1977 26-06-1973 23-01-1973 09-04-1973 03-04-1978 04-02-1975 27-06-1975
FR 2707011	A	30-12-1994	NONE	
EP 0719765	A	03-07-1996	JP 8231514 A US 5821258 A	10-09-1996 13-10-1998



VERTRAG ÜBER INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

09/03/2000

PCT

REC'D 27 SEP 2000

WIPO PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 0050/049500	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/08169	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28/10/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 03/11/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D235/18		
Anmelder BASF AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 3 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
 - ☒ Grundlage des Berichts
 - ☐ Priorität
 - ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
 - ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
 - ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderische Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
 - ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
 - ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
 - ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 11/03/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 25.09.00
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Von Daacke, A Tel. Nr. +49 89 2399 8286 



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/08169

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-54 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1 (Teil), 2-24 ursprüngliche Fassung

1 (Teil), 25-38 eingegangen am 16/06/2000 mit Schreiben vom 14/06/2000

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
☐ Ansprüche, Nr.:
☐ Zeichnungen, Blatt:

3. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

siehe Beiblatt

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-38
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-38
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-38
	Nein: Ansprüche	



2. Unterlagen und Erklärungen

siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:

siehe Beiblatt



I BASIS

Für die zweite Alternative von R³ findet sich keine ausreichende Stütze in der Beschreibung, sodaß diese Änderung unberücksichtigt bleibt.

V BEGRÜNDETE FESTSTELLUNG

1. Stand der Technik

Die im Recherchenbericht zitierten Dokumente

D1: WO 97 04771 A (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURES LTD) 13. Februar 1997 (1997-02-13) in der Anmeldung erwähnt

D2: EP-A-0 209 707 (DR KARLTHOMAE GMBH) 28. Januar 1987 (1987-01-28) & DE 35 22 230 A in der Anmeldung erwähnt

D3: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 125, no. 15, 7. Oktober 1996 (1996-10-07) Columbus, Ohio, US; abstract no. 189126j, ROGER J. GRIFFIN ET AL:

'Resistance modifying agents.3. Novel benzimidazole and quinnazolinone inhibitors of the DNA repair enzyme poly(ADP-ribose)polymerase' Seite 521; XP002128895 & PHARM. SCI., Bd. 2, Nr. 1, 1996, Seiten 43-47,

D4: CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 74, no. 9, 1. März 1971 (1971-03-01) Columbus, Ohio, US; abstract no. 42311k, YOSHUKU OHKURA ET AL: 'Organic analysis. LXXII. Mechanism of the color reaction between m- dinitrobenzene and alkali cyanide. II. Color reactions products of 2,4- dinitroaniline with potassium cyanide' Seite 347; XP002128896 & CHEM. PHARM. BULL., Bd. 18, Nr. 11, 1970, Seiten 2164-2168,

D5: DE 22 48 596 A (LOEVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONAKTIESELKAB) 12. April 1973 (1973-04-12)

wurden bei der Sachprüfung in Betracht gezogen.

2. Neuheit

Die Ansprüche erfüllen die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT. D2, D3 und D4 offenbaren Verbindungen, die ähnlich zu denen von Anspruch 1 bzw. 27 sind, sich



jedoch entweder in R^3 (Anspruch 1) oder R^4 (Anspruch 27) unterscheiden. Die vorliegenden Verbindungen können prinzipiell als neue Auswahl aus D1 betrachtet werden, hauptsächlich wegen der spezifischen Substitution R^3 .

3. Erfinderische Tätigkeit

Die vorliegende Anmeldung scheint auch die Erfordernisse des Artikels 33(3) PCT zu erfüllen.

Der nächstliegende Stand der Technik wird durch D1 und auch D4 repräsentiert. D1 offenbart strukturell ähnliche Benzimidazol-Derivate mit qualitativ gleichwertigen Eigenschaften (PARP-Inhibitoren), die in allgemeiner Form auch den vorliegenden Substituenten R^3 abdecken (optionally substituted). Die dann spezifizierten Substituenten (siehe z.B. R^1, R^2, R^9 auf Seiten 5 unten und 6 oben) sind sehr unterschiedliche, auch funktionelle Gruppen. Der Fachmann würde erwarten, daß auch weitere ähnliche Gruppen denkbar sind ohne daß die Aktivität als PARP-Inhibitor dabei verloren geht. Insbesondere gemischte Gruppen mit Alkoxy und Amino, wie sie vom vorliegenden Anspruch 1 umfaßt sind. Derartige Gruppen sind daher prinzipiell als naheliegende technische Äquivalente dazu aufzufassen.

Die der vorliegenden Anmeldung zugrundeliegende Aufgabe muß daher in der Bereitstellung von neuen Benzimidazolderivaten mit unerwarteten Eigenschaften gegenüber dem nächstliegenden Stand der Technik (D1) gesehen werden. Die Anmelderin hat Vergleichsdaten vorgelegt, die exemplarisch zeigen, daß Alkoxy-Substituenten, die selbst noch einen Aminorest tragen, zu deutlich besseren IC_{50} -Werten (PARP inhibitorische Wirkung) führen, als reine Alkoxyreste (D1).

Darüberhinaus wurde erklärt, daß verschiedenartige Substitution, die in den Beispielen 27, 36, 15 und 43 verifiziert ist, ebenso 'wesentlich bessere' IC_{50} -Werte ergeben. Unter diesen Voraussetzungen kann erfinderische Tätigkeit anerkannt werden, da eine deutlich verbesserte Aktivität aufgrund des vorgeschlagenen Substitutionsmusters (R^3) aus D1 nicht herleitbar war.

Es wird jedoch darauf hingewiesen, daß vorliegender Anspruch 1 nicht einheitlich ist. Der essentielle Substituent hinsichtlich des nächsten Standes der Technik wird durch R^3 repräsentiert. Die beanspruchten Definitionen R^3 sind jedoch untereinander strukturell sehr unterschiedlich, ein gemeinsames Element ist nicht erkennbar.



Die Verbindungen gemäß Anspruch 27 sind aufgrund des Substitutionsmusters ($R^4=H$) nicht als technische Äquivalente zu denen aus D4 zu betrachten. Das Verfahren nach Anspruch 30 scheint gegenüber den zitierten Dokumenten (ISR) erfinderisch zu sein. Es ist jedoch nicht klar, ob es grundsätzlich für alle PARP-Inhibitoren geeignet ist.

4. Industrielle Anwendbarkeit

Keine Einwände.

VIII BESTIMMTE BEMERKUNGEN

1. Der Ausdruck 'Prodrug' ist als funktionelles Merkmal nicht zulässig unter Art. 6 PCT (unzumutbarer Aufwand für den Fachmann). Wegen der Fülle der verschiedenen möglichen funktionellen Reste innerhalb der Formel I- oder II-Definitionen, u.a. auch Ester ist überhaupt nicht klar, welche Verbindungen gemäß Anspruch 1 aktive Verbindungen und welche Prodrugs sind (Art. 33(3) PCT). Die Ausführungen auf Seite 14 stellen keine adäquate Beschreibung des Terms 'Prodrug' dar. Es ist weiterhin unklar, welche Art von Prodrug gemeint sein soll: vor der Absorption, nach der Absorption oder an spezifischen Stellen im Körper (Art. 5 PCT).



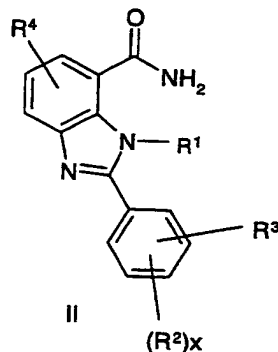
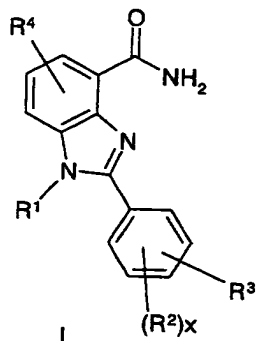
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I oder II

5

10

15



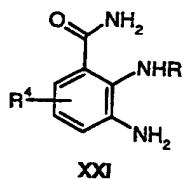
worin

- R^1 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, wobei ein C-Atom des Alkyl-Restes noch OR^{11} oder eine Gruppe R^5 tragen kann, wobei R^{11} Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl bedeutet, und
- R^2 Wasserstoff, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, $NHCOR^{21}$, $NR^{22}R^{23}$ OH, O- C_1-C_4 -Alkyl, O- C_1-C_4 -Alkyl-Phenyl, NH_2 , Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit maximal zwei Resten R^{24} substituiert sein können, und R^{21} und R^{22} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl bedeuten und R^{23} Wasserstoff, C_1-C_4 -Alkyl oder Phenyl bedeuten, und R^{24} OH, C_1-C_6 -Alkyl, O- C_1-C_4 -Alkyl, Chlor, Brom, Jod, Fluor, CF_3 , Nitro, NH_2 , und
- x 0, 1 und 2 sein kann und
- R^3 $-D-(F^1)_p-(E)_q-(F^2)_r-G$ bedeutet, wobei p, q und r nicht gleichzeitig 0 sein können, oder $-E-(D)_u-(F^2)_s-(G)_v$, wobei der Rest E noch mit einem oder zwei Resten A substituiert sein kann, und für $v = 0$ E Imidazol, Pyrrol, Pyridin, Pyrimidin, Piperazin, Pyrazin, Pyrrolidin oder Piperidin bedeutet, oder R^3 gleich B ist und
- R^4 Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Jod, verzweigtes und unverzweigtes C_1-C_6 -Alkyl, OH, Nitro, CF_3 , CN, $NR^{41}R^{42}$, $NH-CO-R^{43}$, O- C_1-C_4 -Alkyl, wobei R^{41} und R^{42} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1-C_4 -Alkyl bedeuten und



25. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis.
- 5 26. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 11 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.
- 10 27. Verbindungen der Formel XX oder XXI

15



worin

- 20 R^4 = Wasserstoff und R^1 die in den vorherigen Ansprüchen genannten Bedeutungen haben,
- sowie ihre Salze.

- 25 28. Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel XX oder XXI sowie deren Salze, wobei der entsprechende Ester mit Hydrazinhydrat in einem Alkohol und anschließender Reduktion des Hydrazins mit Raney-Nickel in polarem Lösungsmittel in das Amid XX oder XXI übergeführt wird.
- 30 29. Verwendung von Verbindungen der Formel XX oder XXI in der Synthese von PARP-Inhibitoren.
- 35 30. In vitro Nachweisverfahren für PARP-Inhibitoren, dadurch gekennzeichnet, daß man
- a) ein ungeträgertes oder geträgertes Poly-ADP-ribosylierbares Target mit einem Reaktionsgemisch inkubiert, umfassend
- 40 a1) ein PARP,
- a2) einen PARP-Aktivator; und
- a3) einen PARP-Inhibitor oder einen Analyten, in welchem man wenigstens einen PARP-Inhibitor vermutet;
- b) die Poly-ADP-Ribosylierungsreaktion durchführt; und
- 45 c) die Poly-ADP-Ribosylierung des Target qualitativ oder quantitativ mit einem Anti-Poly-(ADP-ribose)-Antikörper bestimmt.



67

- 5 31. Verfahren nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß man PARP mit dem PARP-Aktivator und dem PARP-Inhibitor oder einen Analyten, in welchem man wenigstens einen PARP-Inhibitor vermutet, vorinkubiert, bevor man die Poly-ADP-Ribosylierungsreaktion durchführt.
- 10 32. Verfahren nach einem der Ansprüche 30 oder 31, dadurch gekennzeichnet, daß das Poly-ADP-ribosylierbare Target ein Histon-Protein ist.
- 15 33. Verfahren nach einem der Ansprüche 30 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß der PARP-Aktivator aktivierte DNA ist.
- 20 34. Verfahren nach einem der Ansprüche 30 bis 33, dadurch gekennzeichnet, daß man die Poly-ADP-Ribosylierungsreaktion durch Zugabe von NAD⁺ startet.
- 25 35. Verfahren nach einem der Ansprüche 30 bis 34, dadurch gekennzeichnet, daß das nichtgeträgerte Target mit einem Akzeptor-Fluorophor markiert ist.
- 30 36. Verfahren nach Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß man die Poly-ADP-Ribosylierung des nicht geträgerten Target mit Anti-Poly-(ADP-ribose)-Antikörper bestimmt, der mit einem Donor-Fluorophor markiert ist, das zur Energieübertragung auf das Akzeptor-Fluorophor befähigt ist.
- 35 37. Verfahren nach einem der Ansprüche 35 oder 36, dadurch gekennzeichnet, daß das Target biotinyliertes Histon ist und das Akzeptor-Fluorophor über Avidin oder Streptavidin daran gekoppelt ist.
- 40 38. Verfahren nach einem der Ansprüche 36 und 37, dadurch gekennzeichnet, daß der Anti-Poly-(ADP-ribose)-Antikörper ein Europium-Kryptat als Donor-Fluorophor trägt.
- 45



PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing:

11 May 2000 (11.05.00)

International application No.:

PCT/EP99/08169

Applicant's or agent's file reference:

0050/049500

International filing date:

28 October 1999 (28.10.99)

Priority date:

03 November 1998 (03.11.98)

Applicant:

LUBISCH, Wilfried et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

11 March 2000 (11.03.00)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was



was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

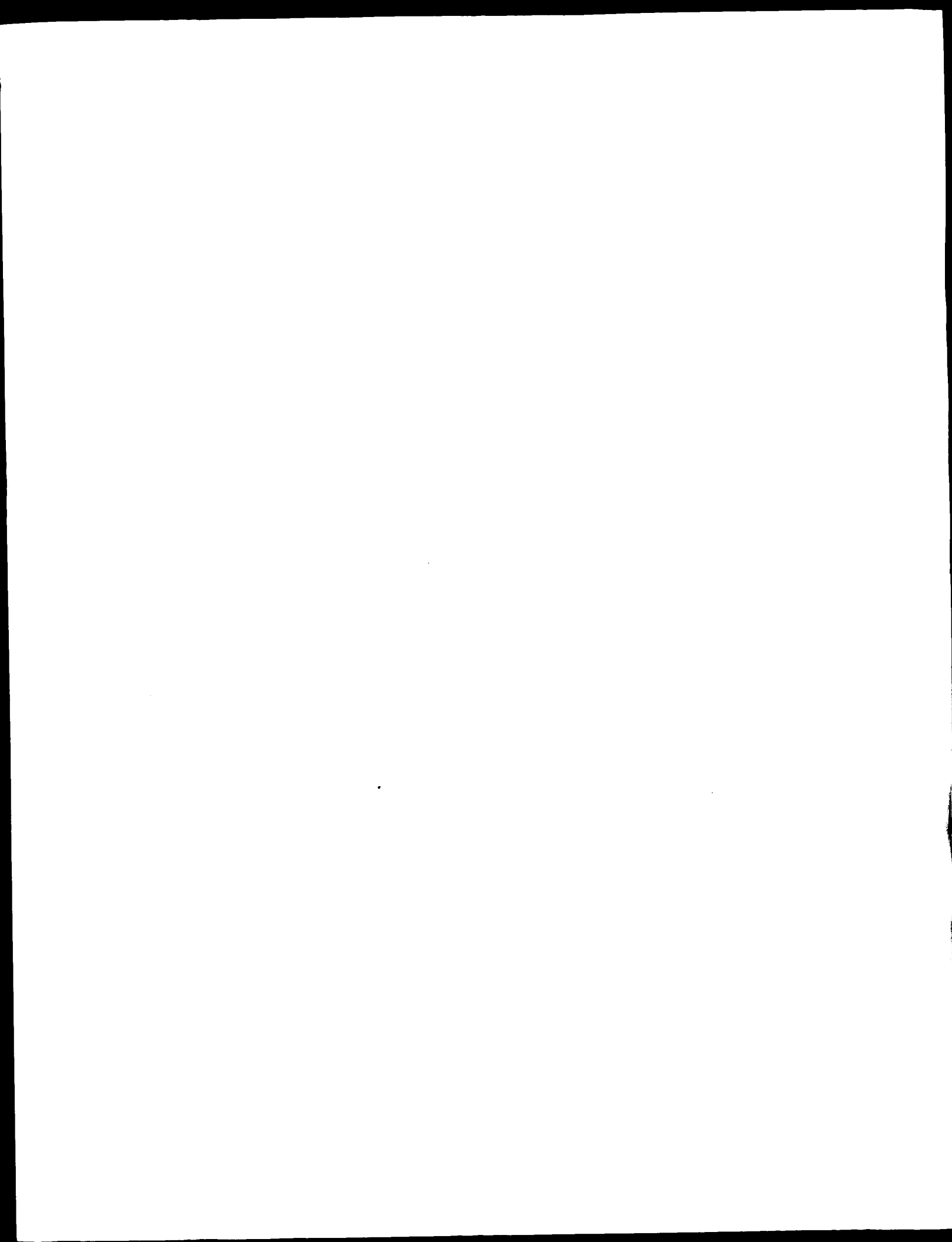
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38



RECEIVED

JUN 29 2001 9

TECH CENTER 1600/2900

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

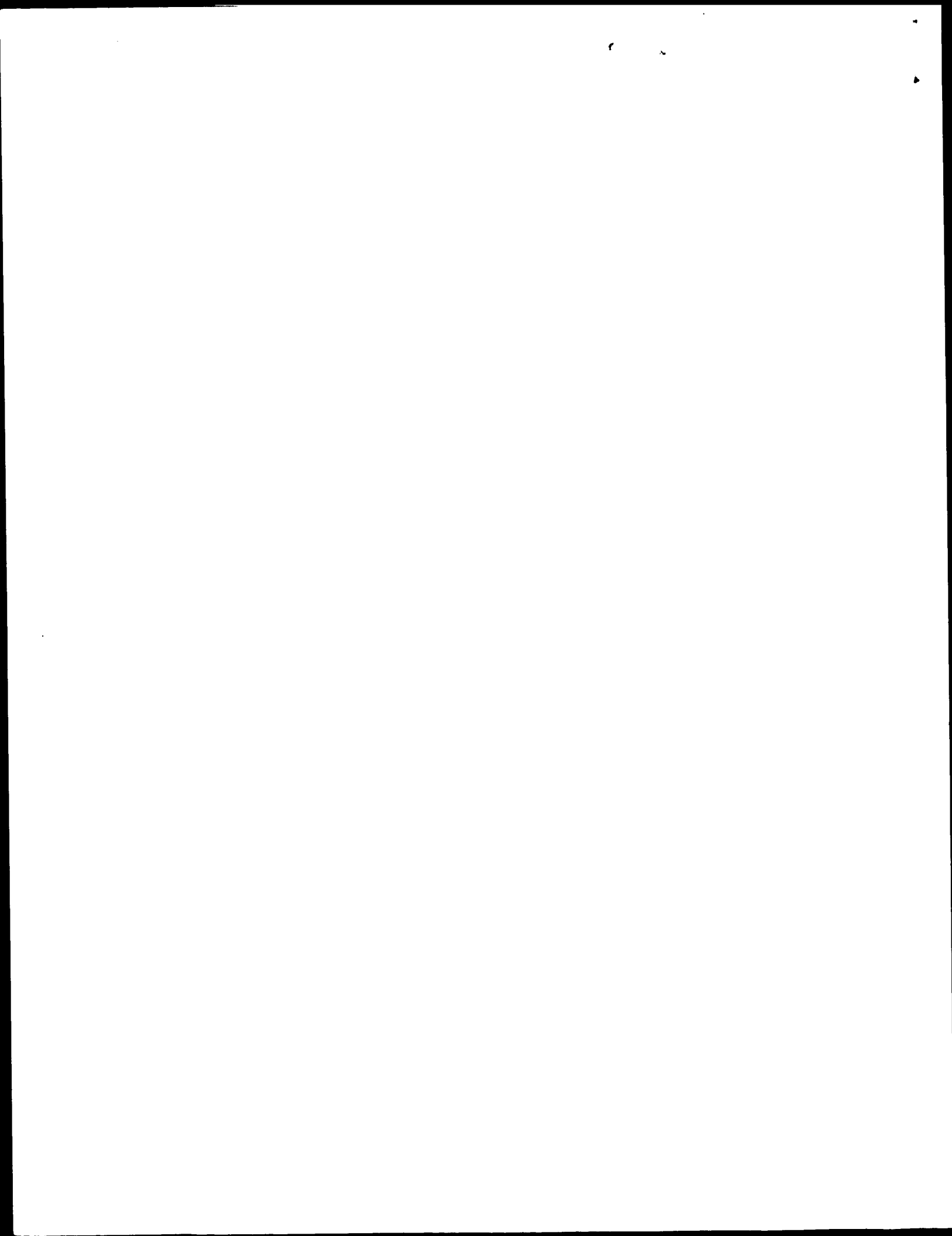
(PCT Article 36 and Rule 70)

1635

Applicant's or agent's file reference 0050/049500	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP99/08169	International filing date (day/month/year) 28 October 1999 (28.10.99)	Priority date (day/month/year) 03 November 1998 (03.11.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 235/18, 403/10, A61K 31/4184, C07C 237/30, G01N 33/573		
Applicant BASF AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.	
<input checked="" type="checkbox"/>	This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
These annexes consist of a total of <u>3</u> sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I <input checked="" type="checkbox"/>	Basis of the report
II <input type="checkbox"/>	Priority
III <input type="checkbox"/>	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV <input type="checkbox"/>	Lack of unity of invention
V <input checked="" type="checkbox"/>	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI <input type="checkbox"/>	Certain documents cited
VII <input type="checkbox"/>	Certain defects in the international application
VIII <input checked="" type="checkbox"/>	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 11 March 2000 (11.03.00)	Date of completion of this report 25 September 2000 (25.09.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/08169

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-54, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1 (part),2-24, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. 1 (part),25-38, filed with the letter of 14 June 2000 (14.06.2000),
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☐ the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

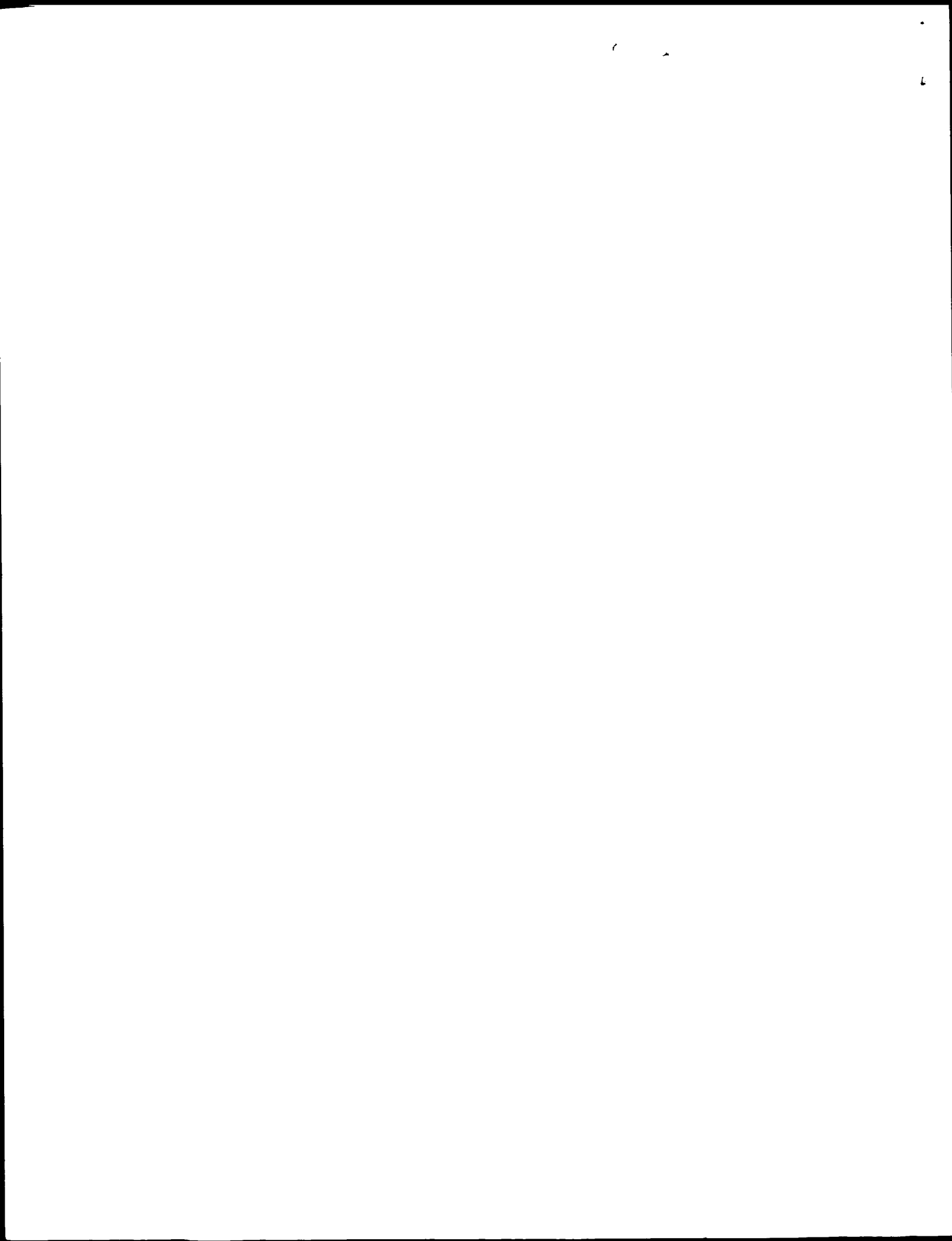
2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

See separate sheet



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 99/08169

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

Continuation of Box: I.3.

The description does not contain adequate support for the second alternative of R³ and therefore this amendment is not taken into account.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 99/08169

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-38	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-38	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-38	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Prior art

The following documents cited in the search report were taken into account for the substantive examination:

D1: WO-A-97/04771 (NEWCASTLE UNIVERSITY VENTURES LTD) 13 February 1997 (1997-02-13), cited in the application

D2: EP-A-0 209 707 (DR KARLTHOMAE GMBH) 28 January 1987 (1987-01-28) & DE-A-35 22 230, cited in the application

D3: CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 125, No. 15, 7 October 1996 (1996-10-07), Columbus, Ohio, US; abstract no. 189126j, ROGER J. GRIFFIN ET AL: 'Resistance modifying agents.3. Novel benzimidazole and quinnazolinone inhibitors of the DNA repair enzyme poly(ADP-ribose)polymerase', page 521; XP002128895 & PHARM. SCI., Vol. 2, No. 1, 1996, pages 43-47

D4: CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 74, No. 9, 1 March 1971 (1971-03-01), Columbus, Ohio, US; abstract no. 42311k, YOSHUKU OHKURA ET AL: 'Organic analysis. LXXII. Mechanism of the color reaction between

m-dinitrobenzene and alkali cyanide. II. Color reactions products of 2,4-dinitroaniline with potassium cyanide', page 347; XP002128896 & CHEM. PHARM. BULL., Vol. 18, No. 11, 1970, pages 2164-2168

D5: DE-A-22 48 596 (LOEVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONAKTIESELKAB) 12 April 1973 (1973-04-12).

2. Novelty

The claims meet the requirements of PCT Article 33(2). D2, D3 and D4 disclose compounds that are similar to those of Claims 1 and 27 yet differ either by R^3 (Claim 1) or R^4 (Claim 27). The present compounds can, in principle, be regarded as a novel selection from D1, mainly given the specific substitution R^3 .

3. Inventive step

The present application also appears to meet the requirements of PCT Article 33(3).

The closest prior art is represented by D1 and also D4.

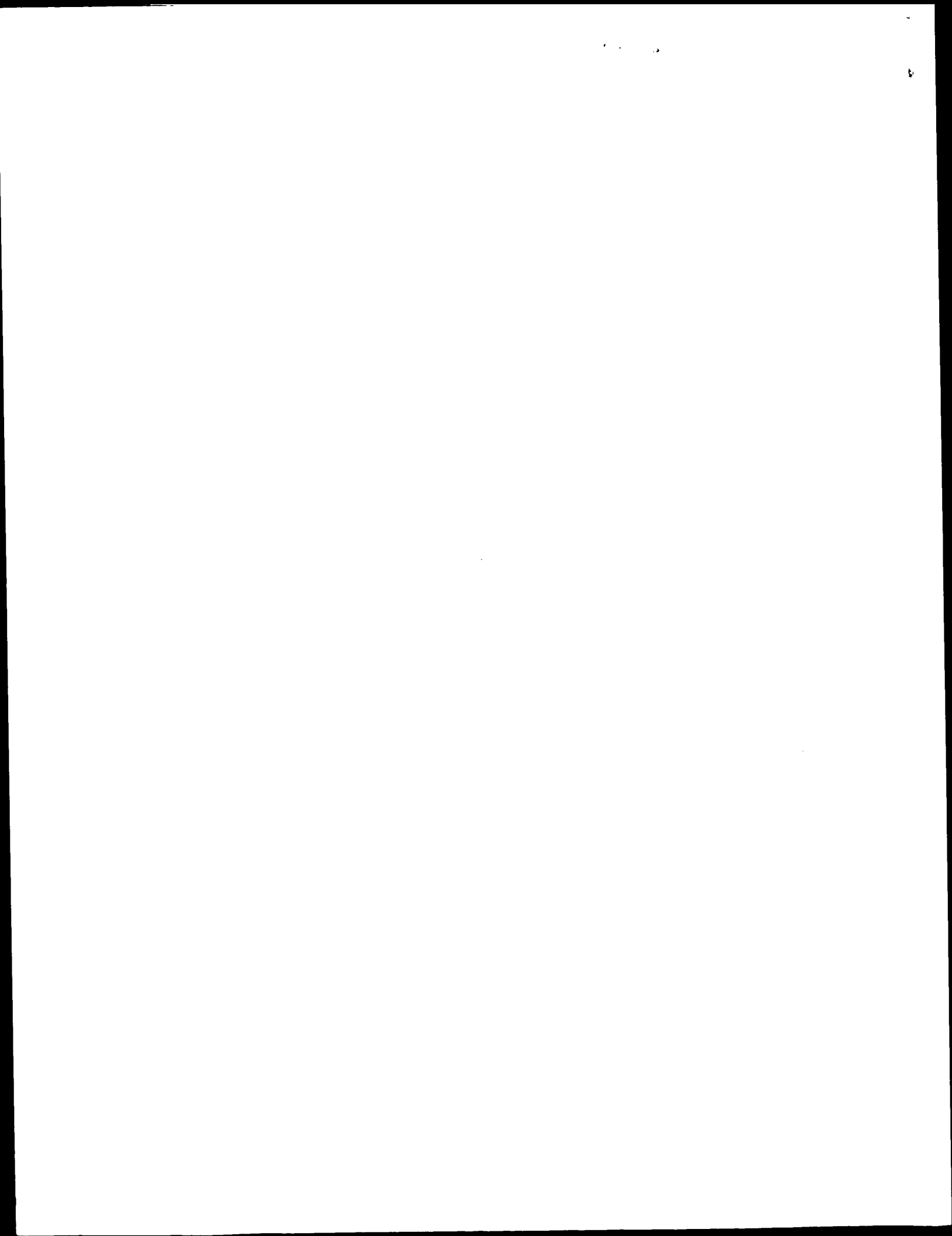
D1 discloses structurally similar benzimidazole derivatives with qualitatively equivalent properties (PARP inhibitors) which, in the general form, also cover the present substituents R^3 (optionally substituted). The then specified substituents (see, for example, R^1 , R^2 and R^9 on the bottom of page 5 and the top of page 6) are very different groups which are also functional. A person skilled in the

art would expect that further similar groups would also be conceivable without the activity as a PARP inhibitor being lost, in particular, mixed groups with alkoxy and amino, as comprised by the present Claim 1. Such groups are therefore considered, in principle, to be obvious technical equivalents.

The present application must therefore be considered to address the problem of preparing new benzimidazole derivatives with unexpected properties in relation to the closest prior art (D1). The applicant has submitted comparative data which shows, by way of examples, that alkoxy substituents that still contain one amino radical lead to considerably better IC_{50} values (PARP-inhibiting effect) than pure alkoxy radicals (D1). Moreover, it was explained that different types of substitution likewise produce 'substantially better' IC_{50} values, as verified in Examples 27, 36, 15 and 43. Under these conditions, inventive step can be acknowledged, since clearly improved activity could not be deduced from D1 owing to the proposed substitution pattern (R^3).

It is pointed out, however, that the present Claim 1 does not meet the requirement for unity of invention. The essential substituent with regard to the closest prior art is represented by R^3 . However, the claimed definitions of R^3 are structurally very different and no common element is recognisable.

The compounds as per Claim 27 are not regarded as technical equivalents of those from D4 owing to the substitution pattern ($R^4=H$). The method according



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

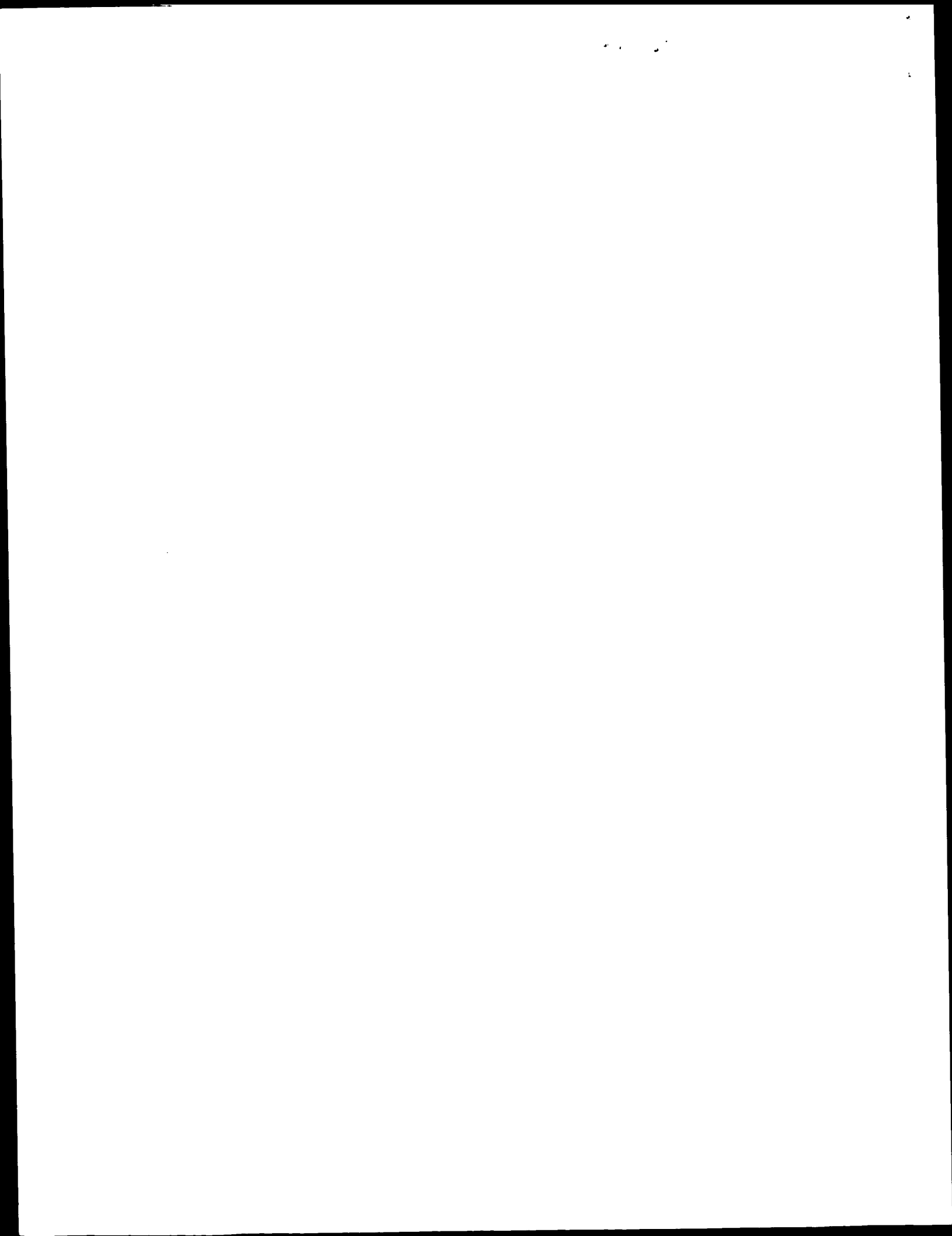
International application No.

PCT/EP 99/08169

to Claim 30 appears to be inventive over the cited documents (ISR). It is not, however, clear whether it is, in principle, suitable for all PARP inhibitors.

4. Industrial applicability

No objections.



VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The term 'prodrug' is not admissible as a functional feature pursuant to PCT Article 6 (unreasonably difficult for a person skilled in the art). Owing to the extent of the different possible functional radicals in the definitions of Formulae I or II, also ester *inter alia*, it is not at all clear which compounds as per Claim 1 are active compounds and which are prodrugs (PCT Article 33(3)). The information on page 14 does not adequately describe the term 'prodrug'. It is also unclear what type of prodrug is intended: before absorption, after absorption or at specific points within the body (PCT Article 5).

